

SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
FAKULTET STROJARSTVA I BRODOGRADNJE

Diplomski rad

Dijana Perešin

Zagreb, 2012.

SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
FAKULTET STROJARSTVA I BRODOGRADNJE

Mogućnosti primjene bioničkih načela u konstruiranju umjetnog zgloba kuka

Mentor:

Doc. dr. sc. Aleksandar Sušić , dipl. ing.

Student:

Dijana Perešin

Zagreb, 2012.

Izjavljujem da sam ovaj rad izradila samostalno koristeći stečena znanja tijekom studija i navedenu literaturu.

Zahvaljujem se mentoru doc. dr. sc. Aleksandaru Sušiću na pomoći i usmjeravanju tijekom izrade diplomskog rada te zbog donošenja novog pogleda na inženjerski svijet, mojem suprugu na iskazanom strpljenju tijekom izrade diplomskog rada i mojim roditeljima, suprugu i obitelji za podršku tijekom studiranja.

Dijana Perešin

SADRŽAJ

SADRŽAJ	I
POPIS SLIKA	III
POPIS TABLICA	IV
SAŽETAK	V
1.UVOD.....	1
1.1. UVOD U PROBLEM	2
1.2. ZGLOB KUKA.....	3
1.2.1. Dijelovi zgloba kuka	3
1.2.1.1. Zdjelica (pelvis)	3
1.2.1.2. Acetabulum.....	3
1.2.1.3. Femur (bedrena kost)	4
1.2.1.4. Hrskavica.....	4
1.3. HRSKAVICA	5
1.3.1. Vrsta hrskavice u zglobu kuka	5
1.4. STUPNJEVI SLOBODE GIBANJA ZGLOBA KUKA.....	6
1.5. NAPREZANJA U ZGLOBU KUKA	7
1.5.1. Vrste naprezanja u zglobu kuka.....	7
1.5.2. Ukratko o podmazivanju u biološkim zglobovima	8
1.5.3. Doprinos permeabilnosti hrskavice na sile trenja.....	9
1.6. DOSADAŠNJA POSTIGNUĆA	11
1.6.1. Umjetni kuk	11
1.6.2. Različita gledišta.....	13
1.7. PRIRODA I ZNANOST	14
1.7.1. Bionika	14
1.7.2. Bionička rješenja	16
1.7.2.1. Bioničke zglobne čahure	16
1.7.2.2. Strukturna konstrukcija bioničkih umjetnih zglobova	16
1.7.2.3. Priprema materijala	17
1.7.3. Inženjerstvo tkiva.....	17
1.8. ISTRAŽIVANJE NEDOSTATAKA	19
1.9. PODRUČJA ISTRAŽIVANJA	20
1.9.1. Tehnologije vezane uz obnovu hrskavice, te popravak i obradu višenamjenskog transplantiranog tkiva	20
1.9.1.1. Višenamjenski biomaterijal	20
1.9.1.2. Površina stanice	20
1.9.1.3. Tribologija biomaterijala	20
1.9.1.4. Inteligentni biomaterijali	20
1.9.2. Inženjering podrške za hrskavicu	21

1.9.2.1. Nanočestice u biomaterijalima	21
1.9.2.2. Nanointerakcija biomaterijala.....	21
1.9.3. Tribološki inženjering površine za multifunkcionalne materijale	21
1.10. INOVACIJE I NOVA SAZNANJA.....	22
1.10.1. Inovacije i očekivana nova znanja	22
1.11. PLAN DALJNJIH ISTRAŽIVANJA	23
1.12. PODMAZIVANJE ZGLOBA.....	26
1.13. PROIZVODNJA HRSKAVICE.....	27
1.14. PAMETNI BIOMATERIJALI.....	30
1.14.1. Hidrogelovi.....	30
1.14.2. Materijali koji pametno reaguju.....	32
1.14.2.1. Biorazgradivi i resorpcijski polimeri.....	32
1.14.2.2. Hibridne i sintetičke izvanstanične matrice	32
1.14.3. Kolagen	32
2. KONSTRUKCIJA ZGLOBA KUKA PREMA BIONIČKIM NAČELIMA.....	34
2.1. UVJETI PRIMJENE BIONIKE	34
2.2. POTREBE KORISNIKA	35
2.3. TEHNIČKI UPITNIK	36
2.4. DEFINICIJA CILJA	37
2.5. BLACK BOX	38
2.6. FUNKCIJSKA STRUKTURA.....	39
2.7. MORFOLOŠKA MATRICA	40
2.8. KONCEPTI	45
2.8.1. Koncept 1	45
2.8.2. Koncept 2	46
2.9. EVALUACIJA KONCEPATA	48
3. ZAKLJUČAK.....	55
PRILOG A:	57
PRILOG B:	60
PRILOG C:	57
LITERATURA.....	72

POPIS SLIKA

- Slika 1. Dijelovi kuka
- Slika 2. Hrskavica u zglobu kuka
- Slika 3. Stupnjevi slobode gibanja zgloba kuka
- Slika 4. Vrste trenja u zglobovima
- Slika 5. Hidrodinamičko i boosted podmazivanje
- Slika 6. Squeezed i weeping podmazivanje
- Slika 7. Malo i veliko sabijanje površinskog sloja hrskavice
- Slika 8. Promjene koeficijenta permeabilnosti u smjeru visine tankog sloja hrskavice
- Slika 9. Umjetni kuk
- Slika 10. Nadahnuće iz prirode za sustav održavanja topline u zgradi
- Slika 11. Nadahnuće iz prirode za robotsku ruku
- Slika 12. Nadahnuće iz prirode za solarni špijunski avion
- Slika 13. Shematski prikaz bioničke zglobne čahure
- Slika 14. Proces inženjerstva tkiva
- Slika 15. Samoslagajući peptidni hidrogel
- Slika 16. Black box
- Slika 17. Funkcijska struktura
- Slika 18. Bionički femur
- Slika 19. Oblikovanje glave femura
- Slika 20. Bionički acetabulum
- Slika 21. Bionička hrskavica na unutrašnjoj strani acetabuluma
- Slika 22. Bionička hrskavica na vanjskoj strani femura
- Slika 23. Bionička zglobovi kuka
- Slika 24. Presjek bioničkog zgloba kuka
- Slika 25. Hondrociti
- Slika 26. Vrste hrskavica
- Slika 27. Hijalina hrskavica
- Slika 28. Elastična hrskavica
- Slika 29. Fibrozna hrskavica
- Slika 30. Sile trenja kod hidrodinamičkog i boosted podmazivanja
- Slika 31. Sile trenja kod squeezing i weeping podmazivanja
- Slika 32. Sile trenja na makro, mikro i nano razini
- Slika 33. Rubni uvjeti za komponente obodne brzine sinovijalne tekućine
- Slika 34. Rubni uvjeti za raspodjelu brzine tekućine u poroznim kanalima unutar hrskavice
- Slika 35. In-vitro proces
- Slika 36. Slika skele uvećane pod mikroskopom i 3D konstruirane skele

POPIS TABLICA

Tablica 1. Karta aktivnosti

Tablica 2. Klinička istraživanja na proizvodima hrskavice

Tablica 3. Lista potreba korisnika

Tablica 4. Definiranje cilja

Tablica 5. Morfološka matrica

Tablica 6. Evaluacija koncepata

Tablica 7. Lista faktora rasta i njihovih efekata na matične stanice

SAŽETAK

Zglob kuka je najveći zglob u tijelu koji omogućuje kretanje tijela, te zato rješavanje problema koji mogu nastati u tom zglobu su od velike važnosti. Problem rada je bio primijeniti bionička načela za rješavanje zgloba kuka, što znači da je bilo potrebno konstruirati umjetni zglob koji je što sličniji prirodnom, uzimajući u obzir i izgled ali najviše uzimajući u obzir princip djelovanja prirodnog zgloba kuka. Problemu se pristupilo detaljnim istraživanjem prirodnog zgloba kuka i svim njegovim karakteristikama i načinu djelovanja. Nakon toga su primijenjena bionička načela za raspodjelu opterećenja na što veću površinu zgloba, podmazivanje i smanjenje trenja te obnavljanje podmazivanja.

Listom potreba korisnika se utvrdilo koje su primarne i sekundarne potrebe korisnika. Nakon liste potreba korisnika tehničkim upitnikom se utvrdilo što je stvarni problem koji treba riješiti, implicitna očekivanja i želje koje je potrebno uključiti u razvoj, dali su pretpostavljene potrebe korisnika, funkcionalni zahtjevi i ograničenja zaista realni, koje karakteristike proizvod nužno mora imati i koje karakteristike proizvod sigurno ne smije imati. Nakon tehničkog upitnika se definirao cilj, napravio „black box“ za bolje razumijevanje ulaznog i izlaznog stanja energije, materijala i informacija. Na temelju „black box-a“ se napravila funkcijska struktura za bolje razumijevanje tokova energije, materijala i informacija koncepta umjetnog zgloba kuka. Morfološkom matricom su se odabrala dva koncepta te bila ocijenjena i materijal odabran. Koncept koji je bolji u pogledu primjene bioničkih načela je konstruiran u programskom paketu Catia.

Koncept koji je konstruiran u Catia-i se sastoji od bioničke glave femura na koju se bioničkim ljepilom lijepi bionička hrskavica, te od bioničkog acetabuluma na koji se s unutarnje strane isto lijepi bionička hrskavica. Spajanjem acetabuluma i glave femura se dobije zračnost između dviju hrskavica te se tu ubrizgava bionička sinovijalna tekućina.

Prednosti te konstrukcije su minimiziranje invazije operacije i rezanja kosti, uspostavljanje normalne anatomije zgloba kuka, mala mogućnost dislokacije zgloba, duži vijek trajanja implantata, brži oporavak, smanjenje komplikacija kao što su bol u bedru, labavljenje i infekcija, te normalna raspodjela opterećenja.

Naravno, uz te prednosti postoje i nedostaci. Nedostaci su mogućnost prijeloma vrata femura i povreda živaca zbog nemogućnosti prilaska zglobu kuka bez rezanja živaca i ligamenata koji ga okružuju. Mogućnost je pojave i okoštavanja zato što operacija zahtjeva veći rez i izloženost nego kod ostalih zamjena kuka.

1. UVOD

1.1. UVOD U PROBLEM

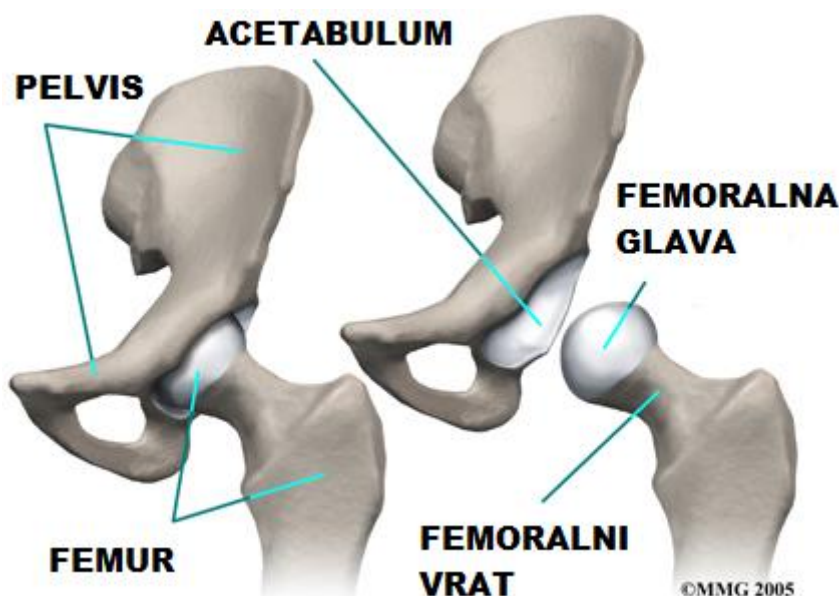
Priroda je glavni i nepogrešivi inženjer. Priroda je daleko ispred nas. Zato je i sasvim logično da rješenja za naše inženjerske probleme tražimo u prirodi. Ideje koje možemo dobiti proučavajući prirodu, ne možemo dobiti nigdje drugdje. Za svaki problem je našla rješenje. A osim toga, radila je ono što smo mi zaboravili učiniti. Mislila je na budućnost, i to daleku budućnost. Mislila je da svako živo biće i organizam ima mjesto gdje će živjeti njegovi budući potomci, tisućama, milijunima, milijardama godina kasnije. A na to smo mi, ljudi, zaboravili. Ali zahvaljujući sve većem broju znanstvenika koji su se posvetili tome kako bi baš ta rješenja iz prirode primijenili na inženjerske probleme, širi se svijest, da bi svi trebali početi tako razmišljati. Jedina mi stvar nije jasna, kako se toga već davno prije nismo sjetili. Bar ne u tolikoj mjeri. Da se već u samim počecima, hajdemo reći, poslije industrijske revolucije, nismo sjetili kako sve što nam treba je da pogledamo kroz prozor ili oko sebe, u prirodu koja nas okružuje.

1.2. ZGLOB KUKA

Kuk je zglob koji spaja donje udove sa zdjelicom. Zglob kuka spaja bedrenu kost i zdjelicu. Postoje dva kuka, svaki za jednu nogu. To je najveći zglob u tijelu koji omogućuje kretanje tijela. Iščašenje kuka, kao jedan od poremećaja funkcije zgloba, može biti urođeno i traumatsko [1].

1.2.1. Dijelovi zgloba kuka

Zglob kuka se sastoji od nekoliko dijelova, a to su: pelvis (ili zdjelica), femur (ili bedrena kost) i acetabulum (ili čašica zgloba kuka) [1].



Slika 1. Dijelovi kuka [1]

1.2.1.1. Zdjelica (pelvis)

Zdjelica je koštani obruč kojeg čine dvije zdjelične kosti, sakrum i trtična kost, koja se nalazi na donjem kraju kralježnice. Zdjelica prenosi težinu tijela na donje udove, te sadrži konkavno tijelo zgloba kuka. Zdjelica muškarca i žene se razlikuje u obliku, što je uvjetovano različitom funkcijom. Zdjelica žene je širi i kraći [1].

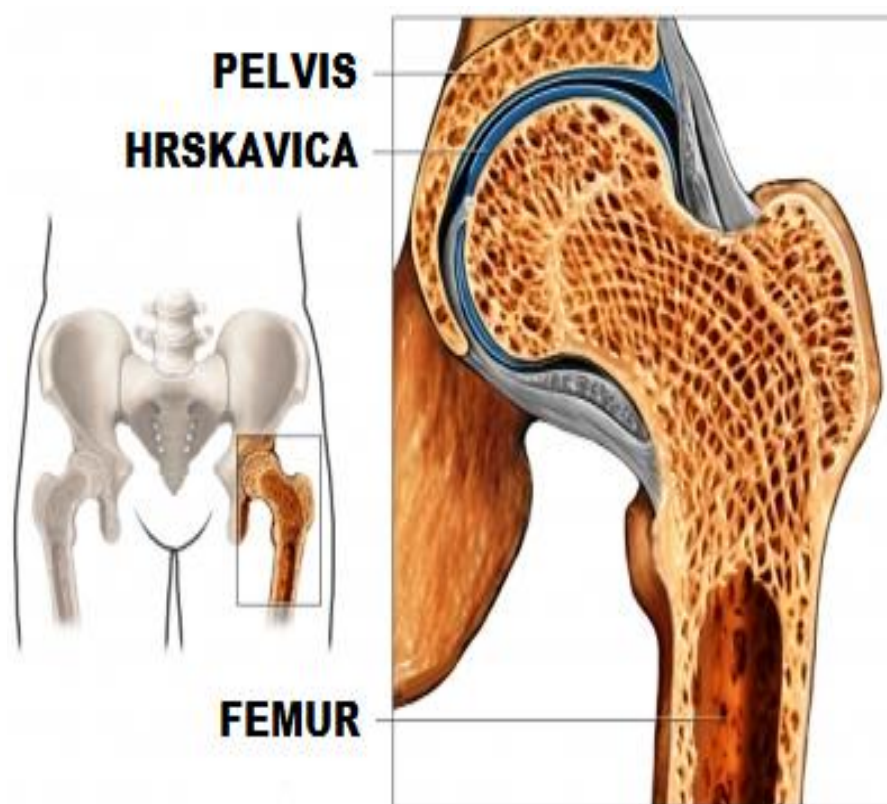
1.2.1.2. Acetabulum

Acetabulum je konkavna površina zdjelice. Femur se dodiruje sa zdjelicom u acetabulumu formirajući zglob kuka. Dimenzija radijusa acetabuluma varira od osobe do osobe i kreće se od oko 35 do oko 55 mm [1].

1.2.1.3. Femur (bedrena kost)

Femur se sastoji od glave i vrata. Sam vrat femura se dodiruje sa acetabulom, a između njih se nalazi hrskavica. Dimenzija radijusa glave femura varira od osobe do osobe i kreće se od oko 35 do oko 55 mm [1].

1.2.1.4. Hrskavica



Slika 2. Hrskavica u zglobu kuka [1]

1.3. HRSKAVICA

Hrskavica je specifična vrsta vezivnog tkiva koja sadrži čvrstu međustaničnu tvar i hrskavične stanice. Ona nema krvnih žila niti je živčano inervirana. Funkcijski čini potporu mišićima, kostima i olakšava klizanje zglobnih ploha [1].

Hrskavično tkivo je posebna vrsta potpornog tkiva zbog optimalnih biomehaničkih svojstava koja su rezultat specifične biokemijske strukture međustanične tvari. Postoje tri vrste hrskavice, hijalina, vlaknasta i elastična, a razlikuju se u građi međustanične tvari te zbog toga i u fizikalnim svojstvima. Elastičnosti i čvrstoći zglobne hrskavice, odnosno mogućnosti znatne reverzibilne mehaničke deformacije, značajno pridonose kolagena vlakna, lučno raspoređena u svim njezinim slojevima. Prehrana zglobne hrskavice i posljedično njezina vitalnost direktno ovise o djelovanju biomehaničkih sila koje osiguravaju difuziju hranjivih tvari u hrskavicu iz sinovijalne tekućine. Zbog navedenih činjenica u početnim stadijima degeneracije hrskavice izostaju simptomi upale i bol. Progresijom degenerativnih promjena svakodnevno biomehaničko opterećenje na kritično stanjenu hrskavicu dovodi do njenog nestajanja, što u konačnici ima za posljedicu disfunkciju zgloba kakva je u osteoartritisu [2]. Opsežniji opis strukture i fiziologije hrskavice nalazi se u prilogu A.

1.3.1. Vrsta hrskavice u zglobu kuka

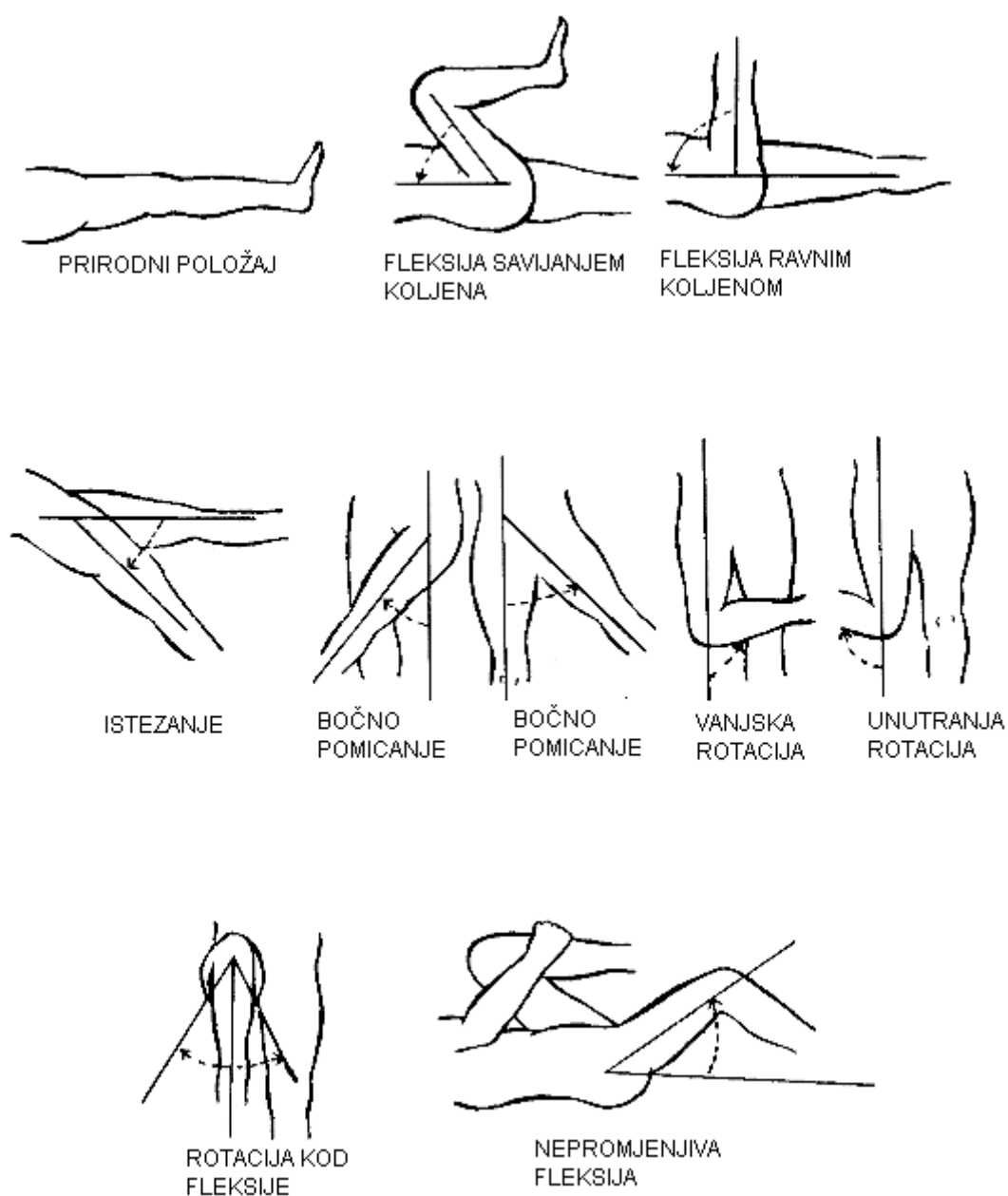
Dobro prijanjajuća površina femoralne glave i acetabuluma, je presvučena slojem hrskavice, te podmazana tankim filmom od sinovijalne tekućine. Trenje unutar zdravog kuka je manji od 10% trenja koje nastaje klizanjem leda po ledu.

U zglobu kuka postoje dvije vrste hrskavice:

- Hijalina hrskavica se nalazi na glavi femura i na unutarnjoj površini acetabuluma. Ova hrskavica omogućuje glatku kontaktnu površinu, koja omogućava glavi femura glatko kretanje unutar acetabuluma.
- Labrum je rub fibrozne hrskavice, kojim je presvučena vanjska površina acetabuluma. Ova hrskavica služi za stabiliziranje i amortiziranje zgloba kuka [4].

Detaljnije o hrskavici se nalazi u Prilogu A.

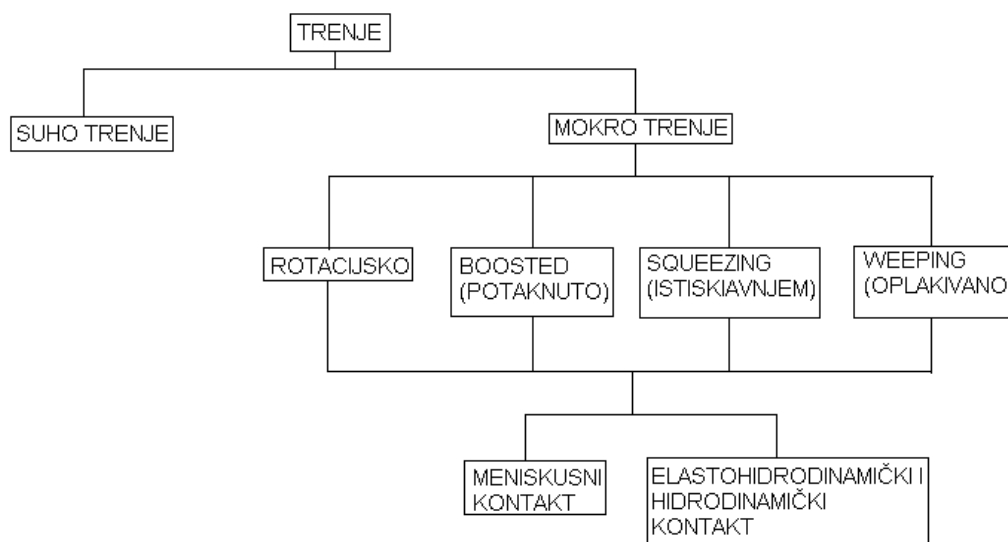
1.4. STUPNJEVI SLOBODE GIBANJA ZGLOBA KUKA



Slika 3. Stupnjevi slobode gibanja zgloba kuka [5]

1.5. NAPREZANJA U ZGLOBU KUKA

Između dvije hrskavice, koje se nalaze u ljudskim zglobovima, postoje razne vrste trenja. Slika 4. prikazuje dijagram trenja koje nastaje između dvije hrskavice, te različite vrste mokrog i suhog trenja koje nastaje u ljudskim zglobovima [5].



Slika 4. Vrste trenja u zglobovima [5]

1.5.1. Vrste naprezanja u zglobu kuka

Naprezanje u zglobu kuka bi se moglo prikazati kao usporedba između sile trenja u sfernih i drugih krivolinijskih ortogonalnih koordinata za hidrodinamički stabilno i nestabilno nesimetrično sinovijalno ne-newtonovsko strujanje fluida s promjenjivom viskoznosti.

Hrapavost površine hrskavice ima utjecaj na vrijednosti sile trenja.

Sile trenja su uzrokovane adhezijom i kohezijom. Sile trenja se mogu odrediti izmjerenom hrapavosti površine hrskavice zgloba, veličinom pora hrskavice u redu veličine 6-10nm, izračunatim komponentama brzine sinovijalne tekućine i vrijednostima hidrodinamičkog tlaka.

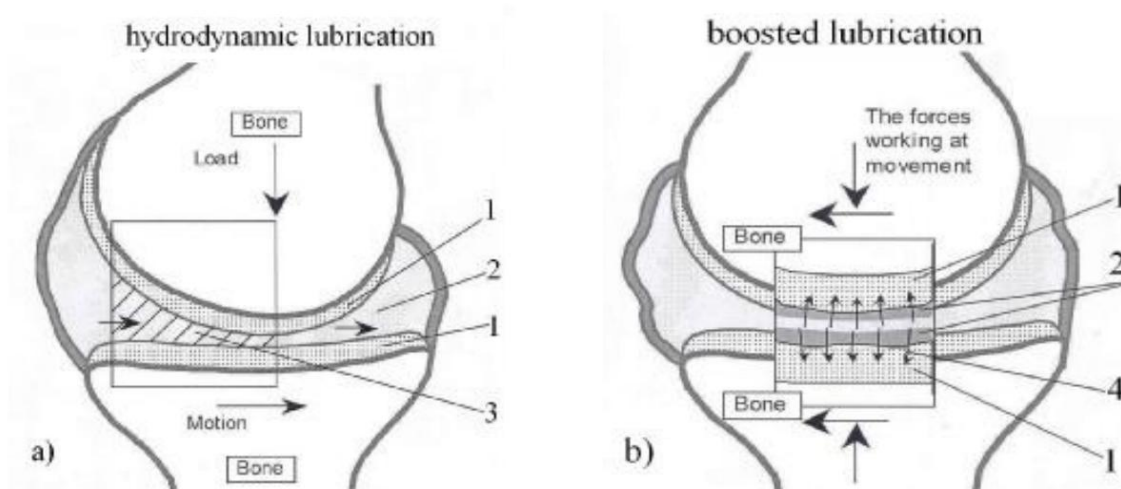
Pravilan opis sile trenja u zglobovima omogućuje procjenu i određivanje količine trošenja u ljudskim zglobovima. Lako je vidjeti da numerička analiza toka sinovijalne tekućine u zglobu i istovremena analiza sila trenja i koeficijenata trenja u zglobu kuka može biti moguća primjenom jednadžbe gibanja i analitičkih rješenja komponenta brzine sinovijalne tekućine [5].

1.5.2. Ukratko o podmazivanju u biološkim zglobovima

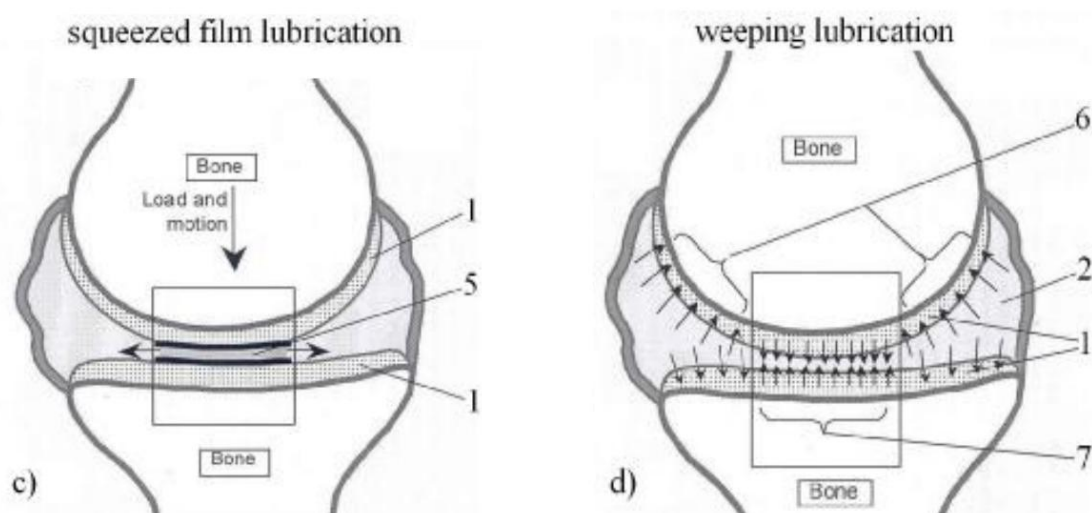
Kako bi se lakše uočio problem, na sljedećim slikama je pokazano hidrodinamičko, boosted (ili potaknuto), squeezing (ili istiskivanjem) i weeping (ili oplakivano) podmazivanje u zglobu (zbog mogućeg neadekvatnog prijevoda, u daljnjem tekstu se upotrebljavaju engleski nazivi podmazivanja). Na slikama se koriste sljedeće oznake:

1 - hrskavica, 2-sinovijalna tekućina, 3-klinasta praznina, 4 -protok sinovijalne tekućine u matrici hrskavice, 5 –stlačena sinovijalna tekućina, 6 – neopterećena regija hrskavice, 7 -opterećena regija hrskavice.

Na slici 5.a) geometrija hrskavice i tok sinovijalne tekućine tvore hidrodinamičko podmazivanje.



Slika 5. Hidrodinamičko (a) i boosted podmazivanje (b) [5]



Slika 6. Squeezed (c) i weeping podmazivanje (d) [5]

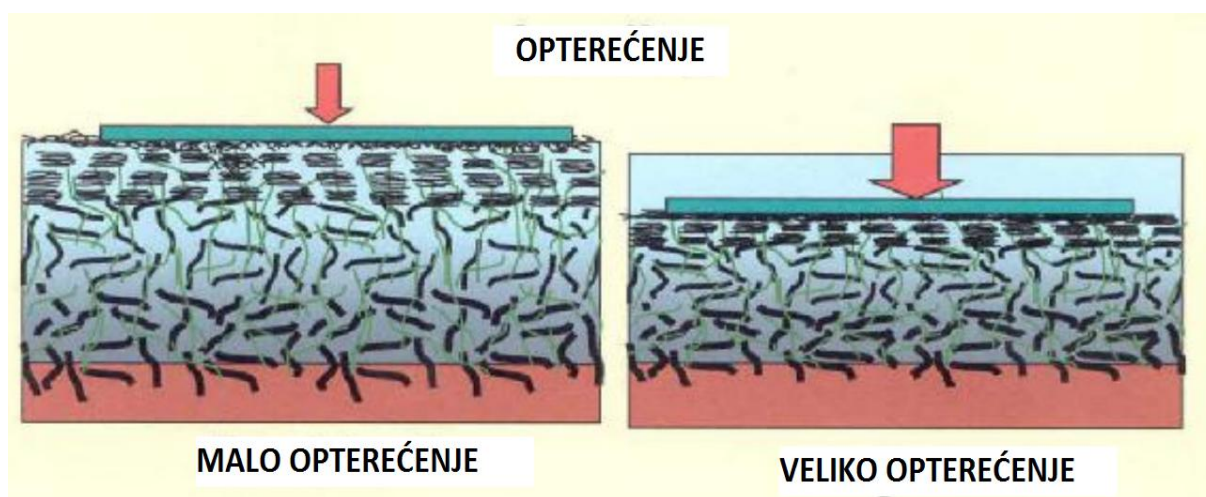
Kod boosted podmazivanja, protok malih molekularnih elemenata sinovijalne tekućine u hrskavičnim porama omogućuje podmazivanje površine hrskavice tijekom rada zgloba.

Debljina stlačenog filma sinovijalne tekućine, prikazana slikom 6. c), može biti i desetak mikrometara, a ipak razdvojiti susjedne površine u potpunosti.

Kod weeping podmazivanja, prikazano slikom 6. d), tekućina se udaljila od hrskavice i proizvodi hidrostatski tlak koji održava površinu na udaljenosti nekoliko mikrometara.

1.5.3. Doprinos permeabilnosti hrskavice na sile trenja

Tijekom opterećenja zgloba, unutarnja tekućina je istisnuta iz površinskog sloja hrskavice. Kada je hrskavica više opterećena, onda je teže istisnuti tekućinu. Ova činjenica je prikazana na slici 7.



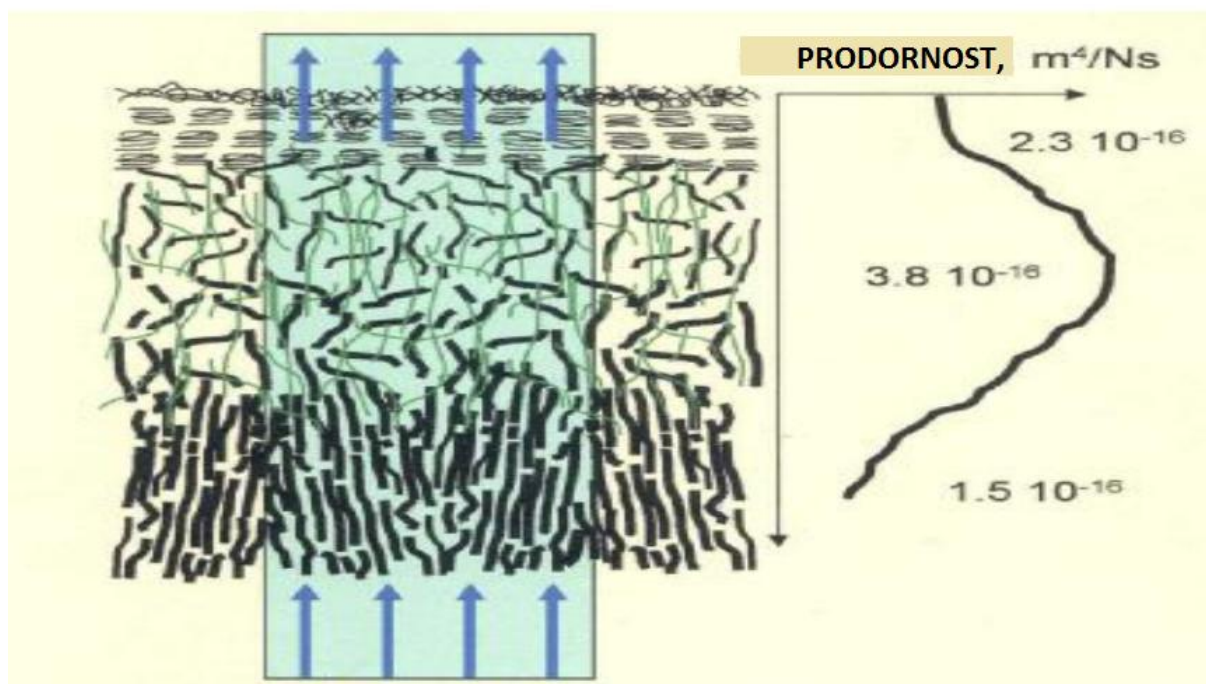
Slika 7. Malo i veliko sabijanje površinskog sloja hrskavice [5]

Važan utjecaj na sile trenja ima koeficijent permeabilnosti hrskavice. Ovaj koeficijent se definira kao:

$$\frac{c_{por}}{\eta}, \left[\frac{m^4}{Ns} \right] \quad (5.1)$$

gdje c_{por} označava koeficijent permeabilnosti porozne hrskavice u m^2 , η - označava dinamički viskozitet sinovijalne tekućine.

Koeficijent permeabilnosti postiže maksimum na istoj udaljenosti od vanjske površine hrskavice. Promjene koeficijenta permeabilnosti duž visine površinskog sloja hrskavice prikazan je na slici 8. Vrijednosti koeficijenta hrskavice se kreću od $2 \cdot 10^{-16}$ do $4 \cdot 10^{-16} m^4/Ns$. Ako koeficijent permeabilnosti se smanjuje, sile trenja se povećavaju [5].



Slika 8. Promjene koeficijenta permeabilnosti u smjeru visine tankog sloja hrskavice [5]

Detaljnije o vrstama naprezanja u zglobu kuka se nalazi u Prilogu B.

1.6. DOSADAŠNJA POSTIGNUĆA

Hrskavica je vrlo diferencirano tkivo. Njezin trodimenzionalni sastav stanica i matrica su u stanju da se odupru intenzivnim mehaničkim opterećenjima, međutim, sposobnost hrskavičnog tkiva za regeneraciju je ograničen.

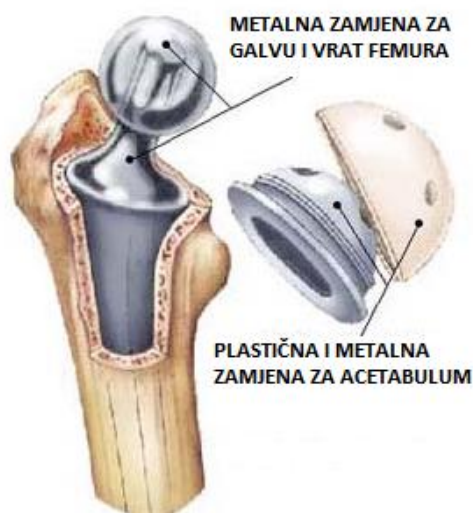
Smanjenje trenja i trošenja je potrebno u postojećim zglobnim protezama koje su sastavljene od molekularne mase polietilena i metalne ili keramičke komponente. Suprotno tome, zdravi prirodni sinovijalni zglobovi s trljajućim površinama hrskavice najvjerojatnije će funkcionirati s niskim trenjem i trošenjem cijeloga života u podmazivačkom mehanizmu koji ima mogućnost adaptiranja, te u kojem različiti načini podmazivanja stupaju na snagu u različitim svakodnevnim aktivnostima [6].

S druge strane, hondrociti su odgovorni za matričnu proizvodnju hrskavičnog tkiva. Enzimska izolacija i širenje hondrocita su poboljšani tehnikama stanične kulture uposljednjih nekoliko godina. Te stanice mogu biti uzgajane na različitim trodimenzionalnim kulturama pogodnima za transplantaciju i popravak lokaliziranih oštećenja na hrskavici [7].

1.6.1. Umjetni kuk

Zamjena kuka je kirurški postupak u kojem se zglob kuka zamjenjuje s protetskim implantatom. Zamjena kuka može biti totalna ili hemi (polu) zamjena. Totalna zamjena kuka se sastoji od zamjene acetabuluma i femoralne glave, dok se kod hemi zamjene uglavnom samo zamjenjuje femoralna glava.

Protetski implantati koji se koriste kod zamjene kuka se sastoje od različitih dijelova kao što su acetabularna čašica, femoralna komponenta i zglobno sučelje. Postoje različite mogućnosti ovisno o pacijentima i potrebama, te je zato ispravan odabir proteze jako važan [8].



Slika 9. Umjetni kuk[8]

1.6.1.1. *Acetabularna čašica*

Acetabularna čašica je komponenta koja je smještena u acetabulumu. Hrskavica i kost se uklanjaju iz acetabuluma i acetabularna čašica se učvršćuje pomoću trenja ili cementa. Postoje dvije vrste acetabularnih čašica, od jednog komada i modularna.

Ljuske (blokovi) od jednog komada su od polietilena ili metala, te imaju svoje zglobne površine obrađene na unutarnjoj površini čašice.

Modularne čašice se sastoje od dva komada, ljuske i čahure. Ljuska je izrađena od metala, izvana ima porozan premaz, dok se s unutarnje strane nalazi zaključavajući mehanizam za prihvat čahure. Dodatna fiksacija se postiže kako kost raste na ili u porozni premaz. Isto tako se mogu koristiti i vijci za još bolju fiksaciju [8].

1.6.1.2. *Femoralna komponenta*

Femoralna komponenta je komponenta koja se stavlja u femur (bedrenu kost). Kost se ukloni i femur se oblikuje za prihvatanje femoralne drške s pričvršćenom protetskom femoralnom glavom. Postoje dvije vrste fiksacija: cementirani i necementirani. Cementirane drške koriste akrilni cement kako bi oblikovale omotač između drške i kosti. Necementirane drške koriste trenje, oblik i površinske premaze kako bi potakle kost da se preobrazi i poveže s implantatom. Drške su izrađene od više materijala (titana, kobalta-kroma i inoxa), te mogu biti monolitni ili modularni.

Femoralne glave su izrađene od metala ili keramike. Metalne glave izrađene od kobalt-kroma za tvrdoću, su obrađene na veličinu i zatim su polirane kako bi se smanjilo trošenje. Keramičke glave su glađe od poliranih metalnih glava, te imaju niži koeficijent trenja nego glave od kobalt-kroma [8].

1.6.1.3. *Zglobno sučelje*

Zglobno sučelje nije dio nijednog od gore dva opisana implantata, nego je područje između acetabularne čašice i femoralne komponente. Zglobno sučelje kuka je jednostavan kuglični zglob. Veličina, svojstva materijala i tolerancije obrade za zglobno sučelje se izabire na temelju zahtjeva bolesnika za optimizaciju funkcije implantata i dugotrajnosti kako bi se smanjili rizici.

Veličina sučelja se mjeri pomoću vanjskog promjera glave ili unutarnjeg promjera čašice. Veći promjer glave dovodi do povećanja stabilnosti i opsega kretanja, te smanjenja rizika od dislokacije. U isto vrijeme oni su također podvrgnuti visokim naprezanjima pod utjecajem djelovanja trenja i inercije.

Različite kombinacije materijala imaju različita fizikalna svojstva koja mogu biti spojena kako bi se smanjilo habanje koje nastaje trenjem. Tipični parovi materijala uključuju

metal na polietilenu, metal na polietilenu, keramika na keramiku, keramika na polietilenu i metal na metal. Svaka kombinacija ima različite prednosti i nedostatke [8].

1.6.1.4. *Alternative i varijacije*

Hemiarthroplastika je kirurški postupak kojim se zamjenjuje jedna polovica zgloba s umjetnom površinom, a druga ostavlja u prirodnom (pre-operativnom) stanju. Ovaj se postupak najčešće izvodi na kuku nakon prijeloma vrata femura odmah ispod glave. Zahvat se izvodi uklanjanjem glave femura i zamjenom s metalnom ili kompozitnom protezom.

Opločenje površine kuka je alternativa operaciji zamjene kuka. To je postupak očuvanja kosti kojim se postavlja metalna kapica na femoralnu glavu, umjesto da se amputira. Nema duge drške niz femuralne kosti, te je više sličan prirodnom kuku i može dopustiti pacijentima povratak mnogim aktivnostima zdravih, uključujući i sudjelovanje u aktivnostima poput maratona i triatlonskim nadmetanjima.

Trenutna alternativa uključuje i ubrizgavanje umjetnih maziva u zglob [8].

1.6.2. **Različita gledišta**

Učinkovitost hidrogela umjetne hrskavice visokog sadržaja vode potječe od oponašanja prirodnog sinovijalnog zgloba. Mogućnosti elastohidrodinamičkog podmazivanja su procijenjene eksperimentalnim metodama u ispitivaču trenja i simulatoru zgloba. Proteze zgloba s kompatibilnim materijalom ili polimernim zglobom s boljom geometrijskom podudarnošću pokazale su značajno stvaranje filma tekućine, ali je ipak lokalno negdje došlo do kontakta.

Kao drugo gledište je ispitana učinkovitost formiranja apsorbiranog filma. Značajno smanjenje trenja kod umjetnih zglobova se postiglo upotrebom poli (vinil alkohol) (PVA) hidrogela, a značajan porast trenja kod umjetnih zglobova se postiglo upotrebom poliuretanskom površinom sa hijalinskom otopinom koja sadrži proteine seruma. Ovi rezultati pokazuju da apsorbirani filmovi proteina mogu smanjiti ili povećati trošenje i trenje ovisno o debljini filma tekućine.

Kao treće gledište je ispitana važnost dvofaznog podmazivanja i hidratacijskog podmazivanja hidrogelnih površina s visokim sadržajem vode. Kod ispitivanja trenja prirodne hrskavice o staklenu ploču, uočeno je da 5 minuta rasterećenja nakon kontinuiranog 30 minutnog trljanja smanjuje trenje kod ponovnog pokretanja vjerojatno zbog dvofaznog podmazivanja i/ ili hidratacijskog podmazivanja nakon rehidracije, gdje apsorbirani film ima utjecaj na trenje i trošenje. Za proteze zgloba sa sukladnim hidrogelom umjetne hrskavice je potreban sličan mehanizam za površinske i volumenske strukture umjetne hrskavice [9].

1.7. PRIRODA I ZNANOST

1.7.1. Bionika

Bionika ili biomimetika je proučavanje struktura i funkcija bioloških sustava kao modela za konstruiranje i inženjerstvo materijala i strojeva. Ukratko, biomimetika je biološki inspiriran dizajn, tj. konstrukcija. To je ujedno i ispitivanje prirode, njezinih modela, sustava, procesa i elemenata koji daju inspiraciju za rješavanje ljudskih problema.

Termin biomimetika potječe od grčke riječi „bios“ (grč. život) i „mimetikos“ (grč. oponašati). Jedan od prvih primjera biomimetike je proučavanje ptica kako bi se ljudima omogućilo letjeti. Iako nije bio uspješan u stvaranju "letećeg stroja", Leonardo da Vinci (1452.-1519.) je bio oduševljeni promatrač anatomije i leta ptica, i napravio je brojne bilješke i crteže svojih promatranja kao i skice raznih "letećih strojeva". Braća Wright, koji su uspjeli konstruirati prvi avion koji je poletio, također su inspiraciju za svoj avion dobili promatranjem golubova u letu [10].

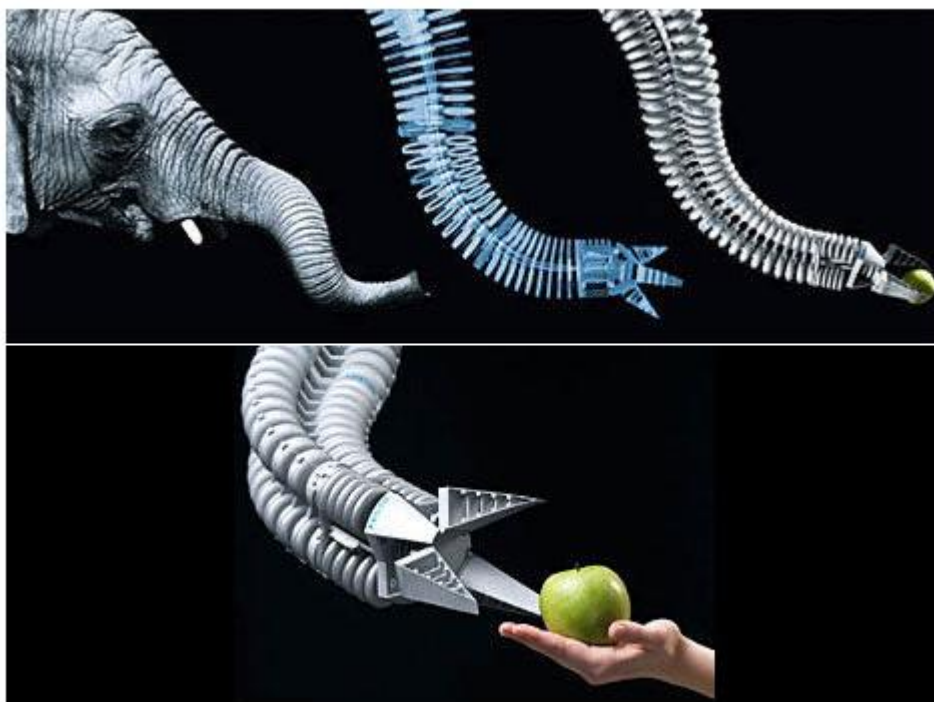
Otac bionike je američki biofizičar Otto Schmitt. Tijekom svog doktorskog istraživanja (1950-ih) pokušavao je stvoriti uređaj koji replicira biološki sustav širenja živaca, te je proučavajući živčani sustav lignji razvio Schmittov okidač. Nakon toga se nastavio fokusirati na uređaje koji oponašaju prirodne sustave, te je prijenos ideja iz prirode u tehnologiju nazvao biomimetika.

Danas za bioniku je karakteristična multidisciplinarna suradnja znanstvenika, od biologa, kemičara, bioinženjera, nanotehnologa, medicinara i strojara.

U današnje vrijeme postoje mnogi primjeri upotrebe bionike. Jedan od zanimljivijih primjera je Eastgate Centar u Zimbabveu. Sustav za održavanje topline je nadahnut termitnjakom. Istraživači su proučavali termitnjake u Africi kako bi dobili ideju za ostvarivanje takvog sustava. Naime, usprkos vanjskoj temperaturi koja varira od 1.5 °C do 40°C, temperatura i vlažnost u termitnjaku je konstantna [11].



Slika 10. Nadahnuće iz prirode za sustav održavanja topline u zgradi [11]



Slika 11. Nadahnuće iz prirode za robotsku ruku [11]



Slika 12. Nadahnuće iz prirode za solarni špijunski avion [11]

1.7.2. Bionička rješenja

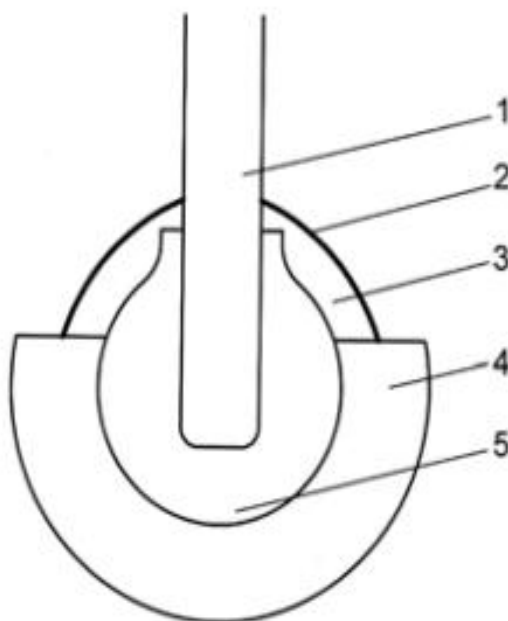
Inspirirani prirodnim zglobovima, konstruiran je bionički sustav podmazivanja. On se sastoji od tri komponente: bioničkog terapijskog maziva, umjetnih zglobova, i bioničke zglobne čahure. Funkcije bioničke zglobne čahure nisu samo brtvljenje maziva već i sprečavanje curenja hrhotina na okolno tkivo, čime su štetne stanične reakcije u potpunosti eliminirane. Terapijsko bioničko mazivo ima dvije funkcije. Jedna od njih je poboljšanje svojstva podmazivanja, a time i smanjenje trošenja umjetnih zglobova. Druga je smanjenje nepoželjnih reakcija uzrokovanih hrhotinama, kao što su osteoliza i resorpcija kosti [12].

1.7.2.1. Bioničke zglobne čahure

Bioničke zglobne čahure su konstruirane za spremanje bioničkog maziva, što je i osnovna funkcija prirodne zglobne čahure. Druga funkcija bioničke zglobne čahure je zaštita okolnog tkiva od hrhotina koje su proizveli umjetni zglobovi [12].

1.7.2.2. Strukturna konstrukcija bioničkih umjetnih zglobova

Strukturna konstrukcija bioničke zglobne čahure koja odgovara protezi kuka je shematski prikazana na slici 13. [12].



Slika 13. Shematski prikaz bioničke zglobne čahure, gdje je 1- drška zgloba, 2- bionička zglobna čahura, 3- bioničko terapijsko mazivo, 4- čašica i 5- kugla [12]

1.7.2.3. Priprema materijala

Kao implantat, bionička zglobna čahura mora imati odlična biomehanička svojstva za visoku pouzdanost. Silikon se smatra vrlo inernim materijalom i ne reagira s većinom kemikalija. Zbog svoje inertnosti, silikon se koristi kod mnogih medicinskih primjena i implantata. Stoga, medicinski silikon se koristi za pripremu bioničke zglobne čahure [13].

1.7.3. Inženjerstvo tkiva

Inženjerstvo tkiva proučava rast novih vezivnih tkiva ili organa. Potpuno funkcionalni organ za implantaciju natrag u domaćina (pacijenta) se dobiva od stanica i kolagenih skela. Ova tehnika omogućuje uzgajanje organa od implantacije (umjesto transplantacije), a time onemogućuje imunološko odbijanje.

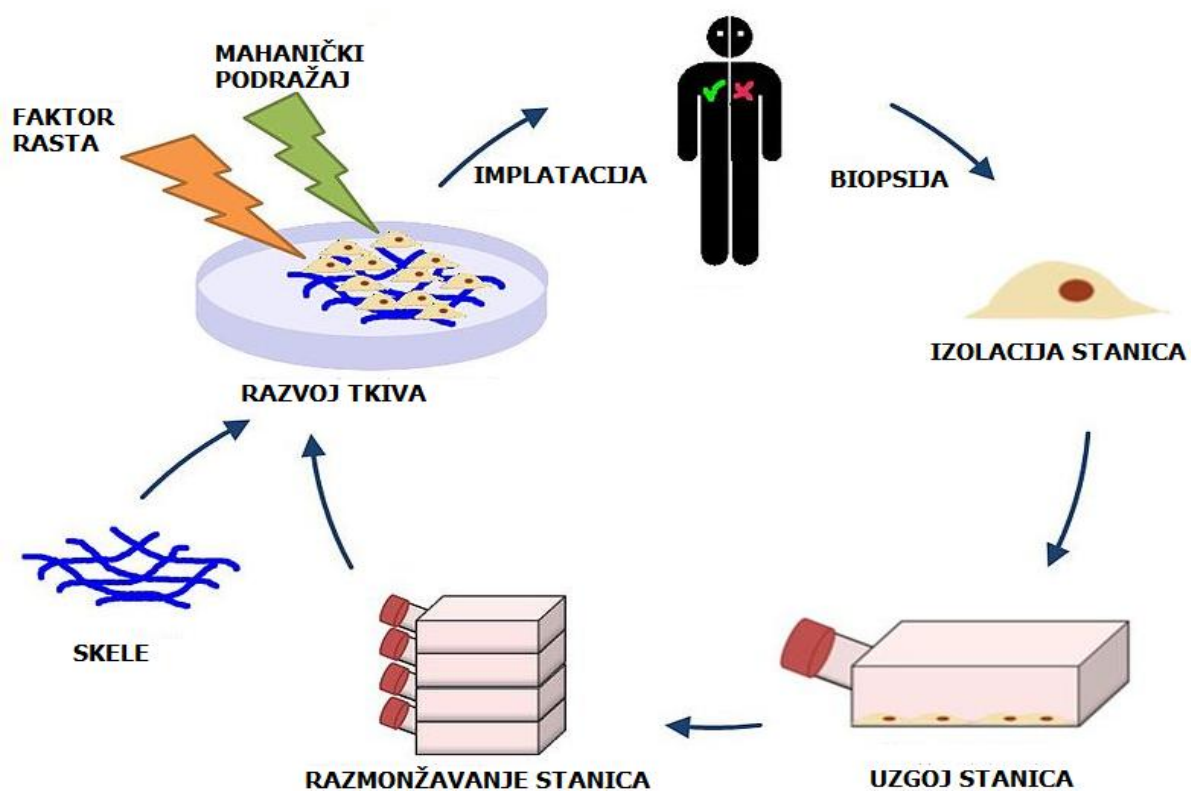
Polazna točka za bilo koji organ proizveden inženjerstvom tkiva je uzimanje malih količina tkiva iz budućeg primatelja takvog organa. To može biti malo i kao biopsija tkiva od 2mm. Stanice iz biopsije se tada uzgajaju kako bi se stvorila "banka stanica ". Te stanice se zatim uzgajaju na kolagenim podlogama, u odgovarajućim fiziološkim uvjetima za formiranje tkiva za implantaciju. Proces se provodi u sterilnoj okolini. Stanična biokemijska i fizička aktivnost može se povećati dodatkom faktora rasta ili citokina, također uporabom fizičke stimulacije.

Monitor sile naprezanja primjenjuje minutno opterećenje kako bi se stimulirala stanična populacija u kolagene skele, te u biokemijske i biofizičke aktivnosti koje se obično povezuju s organogenezom i regeneracijom tkiva. Nakon daljnjeg uzgoja tkiva pod odgovarajućim uvjetima, domaće stanice u uzgojenom tkivu će razgraditi izvorne kolagene skele i izlučiti novo tkivo bogato kolagenom. Tek tada tkivo može biti implantirano natrag u pacijenta od kojeg su originalne stanice i uzete. Ova znanost će ukloniti potrebu za lijekovima protiv odbacivanja tkiva, budući da je živo tkivo uzgojeno od pacijentovih vlastitih stanica, te će biti prihvaćeno kao dio pacijentovog tijela [13].

Inženjering tkiva kombinira staničnu terapiju (npr. hondrocyte i odrasle matične stanice) s pravim biomaterijalima prirodnog ili sintetičkog podrijetla kao skele ili razne stimulanse rasta i diferencijacije.

Inženjering tkiva hrskavice se dijeli prema vrsti tehnologije koja koristi:

- stanice
- skele
- poticajne čimbenike [14].



Slika 14. Proces inženjerstva tkiva [14]

Detaljnije o inženjerstvu tkiva se nalazi u Prilogu C.

1.8. ISTRAŽIVANJE NEDOSTATAKA

Primjena teorijskog i računskog modela za prikazivanje ponašanja zglobne hrskavice u nestacionarnim hidrodinamičkim uvjetima strujanja sinovijalne tekućine nije do sada ispitana. Znanstveni naponi potaknuti tim izazovom će pridonijeti poboljšanju procesa pružajući karakteristike hidrodinamičkog toka razmatranog medija, uz korištenje CFD (računalna dinamika fluida) alata. Sve do danas, samo neki parametri procesa oblikovanja hrskavice su pod kontrolom (temperatura, vanjske i unutarnje vrijednosti tlaka i brzina protoka). Takvi uvjeti hrskavice su vrlo pojednostavljeni te slabo prikazuju stvarno stanje djelovanja ljudskih zglobova. Kontrolni aspekti regeneracije hrskavice bi se trebali poboljšati. Potrebna je studija oblikovanja multifunkcionalne hrskavice in vivo i in vitro pod hidrodinamičkim, nestabilnim, viskoelastičnim, ne-Newtonskim protokom hranjivih tvari tekućine u tankom sloju oko površine hrskavice pomoću stohastičkih metoda i neuronskih mreža.

U tom smislu, potrebno je opisati hidrodinamičke parametre toka ne-Newtonovske biološke tekućine i procesa nakupljanja (perfuzije) hrskavice u zglobnom procjepu tijekom podmazivanja. Računalna simulacija modela i određivanje sila trenja kod podmazivanja treba se sastojati od dva dijela. Protok ne-Newtonovskog sinovijalnog medija, uključujući i određeni postotak emulzija koje nose kisik, treba se računati kao viskoelastični protok tekućine. Vidljivi dinamički viskozitet ovisi o komponentama tenzora deformacije. Komponente brzine tekućine i vrijednosti tlaka se trebaju utvrditi, izračunati i simulirati.

Takav model bi se trebao primijeniti za dobivanje analitičkih i numeričkih rezultata za različite oblike struktura hrskavice i poroznih kanala unutar hrskavica pomoću slučajnih varijabli i stohastičkog pristupa, te za dobivanje grube površine uzorka hrskavice. Izrada modela omogućuje konstruiranje i sintezu povezanog sustava kontrole i optimiziranje odgovarajućih sila trenja koje se javljaju na površini hrskavice. Rezultati simulacije se moraju provjeriti eksperimentalnim i kliničkim ispitivanjima. Isto tako, potreban je i prikladan način kontrole, odgovarajuća kontrolna strategija i algoritam optimizacije. Ovaj optimalni kontrolirani sustav treba biti podržan bazom podataka razrađenih tijekom simulacije i eksperimenata. Baza podataka će biti jezgra daljnjeg sustava koji se temelji na znanju kako bi se poboljšale karakteristike inteligentnog bioreaktora.

Treba utvrditi određeni odnos između protoka sinovijalne tekućine u procjepu zgloba i brzine strujanja protoka oko hrskavice, te sile trenja koje nastaju protokom. Ne samo da količina protoka isporučene tekućine utječe na obnovu hrskavice, već utječe i smjer brzine strujanja isporučene tekućine i dinamički uvjeti pokretne kosti glave. Protok isporučene tekućine se pojačava povećanjem dinamičke viskoznosti sinovijalne tekućine. Sila trenja koja se javlja na površini hrskavice se povećava povećanjem protoka tekućine i dinamičke viskoznosti [17].

1.9. PODRUČJA ISTRAŽIVANJA

Ciljevi predloženog izazova uglavnom su vezani uz nanotehnologije i nanoznanosti, funkcionalne materijale, kao i nove proizvodne procese i uređaje, a osobito uz obnovu inteligentne hrskavice. Te ciljeve obuhvaćaju sljedeće istraživačke domene [17].

1.9.1. Tehnologije vezane uz obnovu hrskavice, te popravak i obradu višenamjenskog transplantiranog tkiva

1.9.1.1. Višenamjenski biomaterijal

Inteligentni umjetni zglobovi zahtijevaju korištenje radikalno inovativne tehnologije i može dovesti do ogromne koristi nastale višenamjenskim podmazivanjem. Pod inovativne tehnologije se ubraja i nova biološka tekućina s ferrofluidnim dodacima, novi način podmazivanja i istodobna kontrola sila trenja. Na njihovom području je moguće dobivanje nove hrskavice s boljom sposobnošću za popravak i obnovu, te nove hrskavice s višom tvrdoćom i trajnošću i nižim koeficijentom trenja [17].

1.9.1.2. Površina stanice

Novi uspjeh ovog projekta obuhvaća vrlo tanki višenamjenski sloj sinovijalne tekućine blizu površine tkiva, proizveden nakon nove tehnologije podmazivanja. Višenamjenski tanki sloj koji nastaje u okruženju površine hrskavice tijekom nove metode podmazivanja je od velike važnosti za pravilno ponašanje hrskavice. Debljina takvog filma iznosi od 10 do 100 nm. U tako tankom graničnom sloju, podmazivanje na površini hrskavice nastaje zato što brzina čestica tekućine postiže vrijednost i od oko 100 nm / s. Takav tanki sloj ima radikalno novu nanostrukturu s kemijskim i fizikalnim svojstvima koja se značajno razlikuju od konvencionalne perfuzije koja se javlja kod klasičnih tehnologija [17].

1.9.1.3. Tribologija biomaterijala

Tanki granični sloj biološke tekućine (proizvedena na temelju novih tehnologija) surađuje s tankim površinskim slojem hrskavice koji leži na površini zgloba. Ovi uzajamni tribološki utjecaji omogućuju dobivanje veće snage i trajnosti površine zgloba [17].

1.9.1.4. Inteligentni biomaterijali

Inteligentna sinovijalna tekućina sadrži enzime, mikrokapsule s magnetskim nanočesticama koje imaju specifično aktivno ponašanje, te isto tako poboljšava ugradnju tvari pružajući površinskom sloju hrskavice željene karakteristike [17].

1.9.2. Inženjering podrške za hrskavicu

1.9.2.1. Nanočestice u biomaterijalima

Magnetske nanočestice su novi multifunkcionalni materijali široke primjene. Magnetske nanočestice unesene u tanki sloj fluida i dalje u površinski sloj hrskavice imaju dva važna aspekta: minimiziranje - uključiti najmanje dvije funkcije u malom volumenu i hibridizaciju – imati koristi od udruživanja anorganskih i organskih sastojaka. Magnetsko induksijsko polje u nanoskali poboljšava podmazivanje i povećava dinamičku viskoznost sinovijalne tekućine, te povećava svojstva zgloba nakon regeneracije [17].

1.9.2.2. Nanointerakcija biomaterijala

Interakcija čestica oslobođenih iz vezivnih površina acetabuluma i kostiju glave implantiranih umjetnih zglobova i okolnog tkiva je jedan od glavnih razloga predloženog istraživanja. Inženjerska podrška tijekom uzgoja tkiva u bioreaktoru kako bi se dobila dobra tribološka suradnja s umjetnim implantantima je potrebna. Time se uzimaju u obzir aditivni materijali s nanostrukturama u kojima prisna unutarnja struktura ili konstituenti i koeficijenti materijala mogu biti modulirani za dobivanje optimalnih svojstava u kontaktnim površinskim područjima kod umjetnog zgloba. Utvrđuju se isto tako i mehanički koeficijenti za hiperplastične, anizotropne, viskoelastične materijale [17].

1.9.3. Tribološki inženjering površine za multifunkcionalne materijale

- Produljenje performansi i funkcionalnosti višenamjenskih biomaterijala pomoću inženjeringa njihove površine.
- Površinska obrada bio materijala koja se bavi multifunkcionalnom trajnosti biomaterijala i učinkovitosti [17].

1.10. INOVACIJE I NOVA SAZNANJA

Kao što je spomenuto prije, predloženo istraživanje određuje određeni odnos između protoka u sinovijalnoj tekućini isporučenoj u procjep zgloba s jedne strane i brzine protoka oko hrskavice i sila trenja koje generira tok, s druge strane. Time se može dokazati da ne samo količina protoka sinovijalne tekućine ima utjecaj na odgovarajuće podmazivajuće sposobnosti, već i smjer protoka brzine isporučene sinovijalne tekućine i dinamički uvjeti pokretne kosti glave. Protok sinovijalne tekućine se povećava povećanjem dinamičke viskoznosti tekućine. Sila trenja koja se pojavljuje na površini hrskavice se povećava ako se i protok i dinamička viskoznost fluida povećava. Viskozno posmično naprezanje raste u intervalu od 0,005 Pa do 0,055 Pa i ostaje gotovo proporcionalno za povećanje protoka od 0,6 do 3,0 ml / min [17].

1.10.1. Inovacije i očekivana nova znanja

Razrađen algoritam omogućuje naznačiti optimalne vrijednosti protoka isporučene sinovijalne tekućine kako bi se dobio optimalan rast tkiva. Pružanjem analitičkih rješenja jednadžbi gibanja sinovijalne tekućine za nestacionarno strujanje viskoelastične tekućine u tankom sloju tijekom podmazivanja omogućuje dobivanje optimalnog smičnog naprezanja induciranog u tekućini i u površinskom sloju hrskavice tijekom podmazivanja. Umjetna neuronska mreža omogućuje simulaciju i kontrolu podmazivanja. Uočeno je da magnetsko induksijsko polje potpomaže kapacitete zgloba i proces obnove [17].

1.11. PLAN DALJNJIH ISTRAŽIVANJA

Istraživačke, tehnološke, razvojne i inovacijske aktivnosti u podmazivanju zglobova su vezane za istraživanje sljedećih točaka:

- Pristupi problemu klinički i tehnički preko veze zahtjeva krajnjih korisnika na temelju iskustva na pacijentima.
- Značajke sinovijalne tekućine, nova generacija bioloških tekućina koje koriste feromagnetske aditive i kontrola viskoznosti.
- Karakteristike stanica i hrskavice u površinskom sloju hrskavice.
- Metode i instrumenti za mjerenje transplantirane hrskavice u zglobovima i karakteristike sila trenja.
- Softverske alate uključujući izvlačenje podataka iz mjerenja transplantirane hrskavice, varijable i trošenje sinovijalne tekućine, kao i njihova analiza.
- Matematički modeli i rezultati simulacije sila trenja i trošenja.
- Optimalni režim i uvjeti protoka sinovijalne tekućine.
- Softverski alat za sustav kontrole za simulaciju, sintezu i optimizaciju strujanja sinovijalne tekućine.
- Koncept inteligentnog umjetnog zgloba i integrirani softver.
- Baza podataka i znanja parametara podmazivanja [17].

Faza	Cilj	Nove karakteristike
I. Stjecanje potrebnih podataka o biofizičkim, geometrijskim, strukturalnim i mehaničkim svojstvima zglobnih elemenata	<ul style="list-style-type: none"> - Stvarne osobine periodičnih i impulzivnih opterećenja i pokreta zglobova i njihove površine hrskavice - Stvarni hidrodinamički parametri sinovijalne tekućine i drugih bioloških tekućina 	<ul style="list-style-type: none"> - Statistički i stohastički opis opterećenja na zglobovima - Točnija definicija parametra tekućine, uzimajući u obzir trenje
II. Matematičko modeliranje: Diferencijalna analiza, analiza odstupanja, opis vjerojatnosti i stohastički opis i rješenja topološkim metodama	<ul style="list-style-type: none"> - Matematički opis hidrodinamičke nestabilne pojave koja se javlja u zglobovima - Računalni programi za numeričke proračune 	<ul style="list-style-type: none"> - Sile trenja u tankom sloju ne-Newtonovske tekućine koja se nalazi blizu površine tkiva - 3D geometrija zglobova - Hrapavost površine

	<ul style="list-style-type: none"> - Numeričke analize pojave protoka sinovijalne tekućine - Opis rezultata u uvjetima umjetne neuronske mreže 	<p>hrskavice u stohastičkim uvjetima</p> <ul style="list-style-type: none"> - Opis (eng.), „squeeze-suction“ protoka sinovijalne tekućine - Utjecaj polja magnetske indukcijena parametre podmazivanja
III. Matematičke simulacije	<ul style="list-style-type: none"> - Matematička simulacija pojave hidrodinamičkog toka oko površine hrskavice na temelju analitičkih i numeričkih izračuna 	<ul style="list-style-type: none"> - Svojstva na temelju diferencijalnog proračuna i neuronskih mreža, genetskih algoritama i logičkih alata
IV. Numeričke metode proračuna nelinearnih hidrodinamičkih diferencijalnih jednadžbi i njihovo aktivno upravljanje u tankom deformabilnom graničnom sloju u blizini hiperelastične deformabilne površine	<ul style="list-style-type: none"> - Izotermni, laminarno nestabilan i turbulentni tok sinovijalne tekućine u krivocrtnim koordinatama unutar različitih pukotina zgloba 	<ul style="list-style-type: none"> - Hiperelastična deformabilna površina hrskavice - Aktivna kontrola vibracija s različitim frekvencijama i amplitude unutar i između graničnog sloja tekućine i površinskog sloja deformabilne površine u bioležaju
V. Optimizacija i nadzor	<ul style="list-style-type: none"> - Optimizacija strukturnih i metaboličkih svojstava konstruirane hrskavice - Optimizacija prijenosa mase i hidrodinamičkih efekata povezana sa svojstvima dinamičkog protoka 	<ul style="list-style-type: none"> - Omogućiti optimiziranje uvjeta rada umjetnog zgloba, odražavajući optimalne uvjete za sile trenja, koeficijente i trošenje
VI. Konstruiranje inteligentnog umjetnog zgloba	<ul style="list-style-type: none"> - Konstruiranje inteligentnog umjetnog 	<ul style="list-style-type: none"> - Inteligentno = mogućnost potpune kontrole u radu pod

	zgloba - Mogućnost uzgoja autolognih hondrocita	optimalnim radnim uvjetima koristeći bazu znanja i sjećanja na povijest kako bi se iz nje naučilo
VII. Izgradnja prototipa umjetnog zgloba	- Fizikalni model konstruiranog umjetnog zgloba	- Rotacijski umjetni zglob

Tablica 1. Karta aktivnosti koje treba uzeti u obzir kako bi se postigli krajnji ciljevi predloženog izazova [17]

1.12. PODMAZIVANJE ZGLOBA

Normalni sinovijalni zglobovi rade s relativno niskim koeficijentom trenja, oko 0.001. Za usporedbu, klizanje teflona na teflon ima koeficijent trenja od oko 0,04, red veličine veće od one za sinovijalne zglobove. Identificiranje mehanizama odgovornih za malo trenje u sinovijalnim zglobovima je područje istraživanja već desetljećima. Istražuje se i film tekućine i mehanizama za podmazivanje.

Kako bi film tekućine učinkovito podmazivao pokretne plohe, mora biti deblji od hrapavosti suprotstavljenih površina. Debljina filma ovisi o viskoznosti tekućine, obliku šupljina između dijelova, njihovoj relativnoj brzini, te o krutosti površine. Nizak koeficijent trenja može se postići i bez filma tekućine mehanizmom poznatim kao granično podmazivanje. Kombinacija graničnog podmazivanja (pri niskim opterećenjima) i podmazivanje filmom tekućine (pri visokim opterećenjima) je odgovorna za nisko trenje u sinovijalnim zglobovima. Ovaj zaključak temelji se na nekoliko važnih opažanja. Prvo, pri niskim opterećenjima, sinovijalna tekućina je bolje mazivo od amortizirajućeg rješenja, ali sposobnost podmazivanja sinovijalne tekućine ne ovise o viskoznosti. Spajanje sinovijalne tekućine s hijalinskom otopinom, što uvelike smanjuje njegovu viskoznost, nema nikakvog utjecaja na trenje. To pokazuje da film tekućine nije prevladavajući podmazivački mehanizam, jer je potrebna viskoznost kako bi se generirao film. Nasuprot tome, spajanje proteinskih komponenata sa sinovijalnom tekućinom (koja ne mijenja svoju viskoznost) uzrokuje povećanje koeficijenta trenja. Ovaj rezultat upućuje na to da granično podmazivanje pridonosi sveukupnom podmazivanju sinovijalnih zglobova. Glikoprotein koji je učinkovit kao granično mazivo je izoliran iz sinovijalne tekućine. Noviji dokazi upućuju da fosfolipidi mogu biti važne molekule za granično podmazivanje kod hrskavice.

Pri velikim opterećenjima, koeficijent trenja sinovijalne tekućine se povećava, ali nema razlike u trenju između amortizirajućeg rješenja i sinovijalne tekućine. To ukazuje da granični mehanizam je manje učinkovit kod visokih opterećenja i da film pomaže procesu podmazivanja. Brojni mehanizmi su pretpostavljeni za razvoj ovog filma. Ako se hrskavica tretira kao kruti materijal, nije moguće generirati film dovoljne debljine koji bi odvojio hrapavu površinu hrskavice. Ako se pak hrskavica tretira kao deformabilni materijal, to dovodi do veće debljine filma. To je poznato kao elastohidrodinamičko podmazivanje: tlak u filmu uzrokuje deformiranje površine. Međutim, kako se površina deformira, hrapavosti na površini se također deformiraju i postaju manje. Modeli koji uključuju deformacije hrskavice i njezine površinske hrapavosti, pokazuju da se može razviti dostatna debljina filma. To je poznato kao mikroelastohidrodinamičko podmazivanje. Deformacija također uzrokuje protok tekućine preko površine hrskavice, što mijenja debljinu filma [18].

1.13. PROIZVODNJA HRSKAVICE

Proizvođač (ime proizvoda)	Država	Status	Indikacije	Stanice	Biomaterijali
Educell Zellkultivierung F&E GmbH (ChondroArt)	Austrija	Na tržištu	Popravak hrskavice	Autologni hondrociti	
Interface Biotech A/S (Carti link)	Danska	Na tržištu	Popravak hrskavice	Autologni hondrociti	Kolagena membrana
BioTissue Technologies (Bio- Seed- C)	Njemačka	Na tržištu (2001)	Popravak hrskavice	Autologni hondrociti	Biomatrica nalik gelu
CellTec GmbH (ChondroTec)	Njemačka	Na tržištu (1997)	Transplantacija hondrocita	Autologni hondrociti	
co.don (Chondro- transplant)	Njemačka	Na tržištu	Popravak hrskavice	Autologni hondrociti	
Verigen Transplantation Service International AG(CACI, MACI,MACI- A)	Njemačka	Na tržištu (1999)	Popravak hrskavice, transplantacija hondrocita	Autologni hondrociti	Kolagena membrana

ArsArthro (Ca- ReS)	Njemačka	Na tržištu (2002)	Popravlak hrskavice, transplantacija hondrocita	Autologni hondrociti	Kolagena matrica
FidiaAdvanced Biomaterials (HyalograftC)	Italija	Na tržištu	Popravlak hrskavice	Autologni hondrociti	Biokompatibilna trodimenzionalna matrica sastavljena od estera hijaluronske kiseline
IsoTis NV (CellActiveCart)	Nizozemska	Na tržištu (2001)	Popravlak hrskavice	Autologni hondrociti	Poliaktivni biorazgradivi polimeri na bazi PEG
Vitrolife	Švedska	Na tržištu	Obnova stanica	Kriosačuvani hondrociti	Potporna struktura na bazi hijaluronske kiseline

Tablica 3. Proizvodi autologne transplantacije hondrocita [19]

Proizvođač (ime proizvoda)	Država	Status	Indikacije	Stanice	Biomaterijali
TIGenix NV (Chondro Celect)	Belgija	Faza II	Popravlak hrskavice	Autologni hondrociti	
ArsArthro (Ca- ReS)	Njemačka	Faza II	3D popravlak hrskavice	Autologni hondrociti	Kolagena matrica
Biomet Merck	Njemačka	Faza II	3D popravlak hrskavice	Autologni hondrociti	Polimerne skele

co.don (Chondro sphere)	Njemačka	Faza III	3D popravak hrskavice, terapija artritisa	Autologni hondrociti	Sferoidna tehnologija
Curis (Chondrogel)	USA	Faza III	Popravak hrskavice	Autologni hondrociti	Hidrogelni polimer

Tablica 2. Klinička istraživanja na proizvodima hrskavice [19]

1.14. PAMETNI BIOMATERIJALI

Spektar primjene pametnih materijala u biomedicinskom području je postao vrlo raznolik tijekom zadnjeg desetljeća. Rastuća kompleksnost modernih pametnih biomaterijala otežava razlikovanje materijala, uređaja i primjena. Usprkos tome, moguće je prepoznati široko područje primjene gdje trenutna istraživanja pružaju, ili imaju potencijal da pruže nove i poboljšane sposobnosti. To uključuje:

- Materijale koji pamte oblik
- Hidrogele
- Materijale koji pametno reagiraju
- Uređaje i hibridne senzore
- Nanomaterijale
- Prevlačenje površine i obrada
- Kolageni [20]

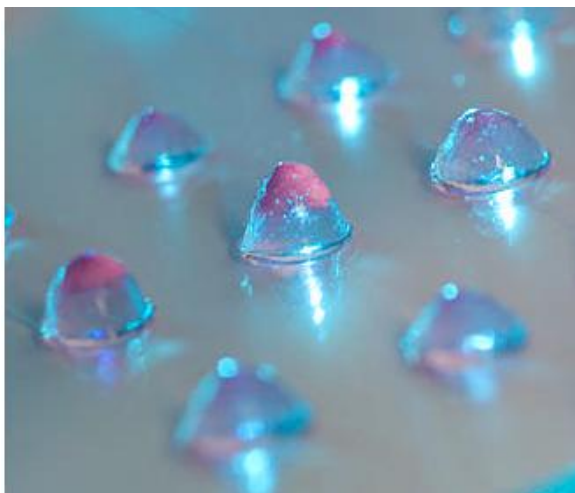
1.14.1. Hidrogele

Hidrogele uključuju regenerativnu medicinu i inženjering tkiva, te nove terapijske i inteligentne sustave isporuke lijekova i sl. Hidrogele su konstruirani materijali koji upijaju i otpuštaju tekućinu zbog reagiranja na fizičke ili kemijske stimulacije kao što su vlažnost, pH, temperatura, tlak, otapalo ili električno polje. Hidrogel je biokompatibilan i antibakterijski.

Polilaktid hidrogel se može oblikovati u 3 D poroznu mrežu, s kontroliranim veličinama pora i bioaktivnim stranama, tako da može biti upotrebljen kao medij s velikom površinom za stanično tkivo kao što je hrskavica [20].

1.14.1.1. Peptidni hidrogele

Napredak u tehnici je omogućio istraživanje materijala kao što su peptidi, i njihova potencijalna eksploatacija kao biomaterijala za vlakna, hidrogele, površinske aktivne tvari i peptidne hibride. Peptidi su atraktivni zato što su sposobni se složiti u specifične strukture, te zbog bogate kemije s kojom njihova struktura i funkcija može biti manipulirana za odaziv okolišu stimulansima kao što su pH, temperatura, soli, stanice i dr. Proces je reverzibilan, te odstranjivanjem stimulansa hidrogel se može rastaviti. Ova karakteristika omogućuje da se gel poslije smicanja vrati u prvobitan oblik kako bi mogao biti ubrizgan špricom u tijelo, čime se uklanja potreba za operacijom [20].



Slika 15. Samoslagajući peptidni hidrogel [20]

1.14.1.2. Oscilirajući hidrogel

Oscilirajući hidrogel prolazi kroz nezavisno osciliranje naticanja i ne naticanja. Mehaničko osciliranje gela je prouzrokovan osciliranom kemijskom reakcijom zvanom Belousov- Zhabotinsky (BZ) reakcijom. BZ reakcija koja nastaje u matrici gela stvara periodičke promjene polovica katalizatora. Ova kemijska oscilacija je pretvorena u mehaničku oscilaciju polimerne mreže [20].

1.14.1.3. Hidrogelno ljepilo

Hidrogelno ljepilo se preboji preko rezova i omogućuje brz i poboljšani popravak oštećenog tkiva. Ono je transparentni, tekući polimerni hidrogel napravljen polimerizacijskom tehnikom, te je konačni hidrogel mreža međusobno povezanih polimernih materijala. Stanice oko hidrogela sadrže vodu s nutrijentima, te mogu i isprati otpadne tvari. Izbacivanje vode ovisi o promjenama pH-a, saliniteta ili temperature [20].

1.14.1.4. Enzimski reagirajući materijali

Enzimski reagirajući materijali su nova vrsta pametnih materijala koji podilaze mikroskopske tranzicije kada su potaknute selektivnim katalitičkim akcijama enzima. Postoje tri različite klase tih materijala koje se baziraju na supramolekularnim sklopovima, kemijski gelovima i površinama nanočestica. Protok molekula u i iz polimernih čestica se može kontrolirati specifičnim enzimskim sklopkama. Ovi materijali imaju potencijal da prepoznaju, reagiraju i u konačnici da poprave biološke procese koji će onda voditi ka istinski bioosjetljivom materijalu [20].

1.14.2. Materijali koji pametno reagiraju

Nekolicina reagirajućih, pametnih polimernih materijala se aktivno razvijaju i trenutno postoje na različitim razinama tehnološke zrelosti. To uključuje:

- Biorazgradive polimere koji reagiraju u specifičnim biološkim uvjetima
- Polimeri visoke čistoće i prilagođeni ko-polimeri sa željenim funkcijama
- Polimeri koji precizno kopiraju odabrana svojstva
- Biomimetički polimeri
- Hibridne i sintetičke izvanstanične matrice [20]

1.14.2.1. Biorazgradivi i resorpcijski polimeri

Resorpcijski materijali se koriste i u nekim terapijama inženjeringa tkiva za obnovu oštećenog tkiva. Te metode koriste regenerativni potencijal matičnih stanica, morfogenetske faktore rasta i biomimetičke materijale u kombinaciji s bioresorpcijskim dostavljajućim materijalima. Glavni zahtjev za dostavljajuću skelu je da osigura mehaničku stabilnost, homogenu trodimenzijsku distribuciju stanica i diferencijaciju tkiva zajedno s odgovarajućim rukovanjem i prijenosnim svojstvima kako bi se omogućila dostava u pacijenta. Materijal može poprimiti formu ubrizgavajuće matrice, lake skele, membrane, čvrste nosive skele ili makroenkapsulacija [20].

1.14.2.2. Hibridne i sintetičke izvanstanične matrice

Ubrizgavajući i biokompatibilni peptidni gelovi služe kao skela za obnovu tkiva i sposobni su da dostave i oslobode terapijske proteine i matične stanice na lokaliziranom području. Primjena je usmjerena na kardiovaskularnu obnovu, ubrzan rast hrskavice i kosti i dostavljanje proteinskih lijekova. Taj materijal je učinkovita sintetička 3D izvanstanična matrica koja se može kombinirati s medijem stanične kulture, serumom, faktorima rasta i citokinima [20].

1.14.3. Kolagen

Kolagen je sveprisutni proteini odgovoran za održavanje strukturalnog integriteta kralješnjaka i mnogih drugih organizama. U tkivima koja se moraju oduprijeti posmičnim, vlačnim ili tlačnim silama, kao što su tetive, kosti, hrskavice i koža, kolagena je raspoređen u vlaknima, s karakteristikom od 67 nm aksijalne periodičnosti, što omogućuje vlačnu čvrstoću.

Samo kolageni tipa I, II, III, V i XI se samo ugradi u vlakna. Vlakna se sastoje od kolagenih molekula, koje se sastoje od trostruke spirale od oko 300 nm u duljinu i 1.5 nm u promjeru [21].

2. KONSTRUKCIJA ZGLOBA KUKA PREMA BIONIČKIM NAČELIMA

2.1. UVJETI PRIMJENE BIONIKE

Primjenom bionike na tehničko rješenje zgloba kuka, tj. njegove hrskavice, moraju se uzeti u obzir ključna svojstva prirodne hrskavice. Ta ključna svojstva postaju ciljevi koji se moraju ostvariti kod umjetne hrskavice, kako bi se ona onda mogla nazvati bioničkom.

Hrskavica kuka se smatra kompozitnim, neizotropskim, nehomogenim, nestlačivim, deformabilnim, linearnim i nelinearnim viksoelastičnim, hiperelastičnim i nelinearno elastičnim materijalom. Prema biomehaničkom pogledu, modeliranje hrskavice se sastoji od formulacije temeljnih jednadžbi koje se odnose na napetost u tkivu podložnom deformacijama. Takav odnos se može iskoristiti za predviđanje naprezanja u tkivu za dane deformacije ili za simuliranje deformacije tkiva pod vanjskim opterećenjima.

Ciljevi bioničke hrskavice:

- Minimalizirati oštećenje koštano-živčanog sustava, ligamenata i mišića
- Raspodjela opterećenja na što veću površinu zgloba
- Podmazivanje i smanjenje trenja
- Obnavljanje podmazivanja

Socijalni i etički utjecaj takvog izazova su dati kroz sljedeće ciljeve:

- poboljšanje kvalitete života povećanjem uspjeha i brojem transplantacija
- društveni utjecaj kroz jačanje sposobnosti za oporavak bolesnika koji pate od problema sa zglobovima.
- financijski učinak uštedom vremena i troška

Izazov je upućen medicinskim klinikama, istraživačkim stranaka koje se bave biologijom, biomaterijalima i biomehanikom, kao i znanstvenicima koji se bave računalnom mehanikom fluida i istraživačima sustava kontrole [17].

2.2. POTREBE KORISNIKA

POTREBE KORISNIKA	Naziv projekta: Bionička hrskavica	Datum:
Primarne potrebe		Važnost
Ostvariti što manje trenje		5
Osigurati što više stupnjeva slobode		5
Prenijeti mehaničko opterećenje		5
Osigurati jednoliku raspodjelu opterećenja		5
Amortizirati udarce		5
Osigurati mehanički integritet		5
Ostvariti mimiku sinovijalne tekućine		5
Ostvariti kompatibilnost mehaničkog rješenja s biološkim sustavom		5
Osigurati prehranu i difuziju hranjivih tvari		5
Osigurati glatku kontaktnu površinu		5
Osigurati stabilizaciju zgloba kuka		5
Ostvariti što manje trošenje		5
Ostvariti brtvljenje maziva		5
Spriječiti štetne stanične reakcije		5
Minimalizirati oštećenje koštano-živčanog sustava, ligamenata i mišića		4
Ostvariti obnavljanje podmazivanja		4
Sekundarne potrebe		
Poboljšanje kvalitete života		4
Povećanje sposobnosti za oporavak bolesnika		4
Financijski učinak uštedom vremena i troška		3

Tablica 3. Lista potreba korisnika

2.3. TEHNIČKI UPITNIK

1. Što je stvarni problem koji treba riješiti?

Mimikom konstruirati mehaničko rješenje zgloba kuka te ga integrirati u biološki sustav. To podrazumijeva da rješenje dobiveno mimikom mora imati veliki broj stupnjeva gibanja, malo trenje i trošenje, jednoliku raspodjelu opterećenja i mogućnost obnavljanja podmazivanja.

2. Koja implicitna očekivanja i želje je potrebno uključiti u razvoj?

Bioničko rješenje koje osigurava prenošenje i amortizaciju mehaničkog opterećenja, bez oštećenja koštano-živčanog sustava, ligamenata i mišića.

3. Da li su pretpostavljene potrebe korisnika, funkcionalni zahtjevi i ograničenja zaista realni?

Da, obzirom da je prilikom istraživanja uočeno da korisnici žele i trebaju umjetnu hrskavicu i umjetni zglobov kuka koji je što sličniji prirodnom zglobov.

4. U kojim smjerovima postoje mogućnosti za kreativni razvoj i inventivno rješavanje problema?

Moguća je primjena pametnih materijala za hrskavicu koji omogućuju mnoge funkcije kao i prirodna hrskavica, moguća je primjena inženjeringa tkiva za stvaranje biološke hrskavice te je moguće ostvarivanje kompatibilnosti mehaničkog rješenja s biološkim sustavom.

5. Ima li limita na kreativnost u razvoju?

Sustav se giba, prenosi velika opterećenja preko male površine.

6. Koje karakteristike/svojstva proizvod nužno mora imati?

Funkcije biološkog zglobov moraju biti iste ili približno slične kao i kod prirodnog zglobov, zdravlje korisnika ne smije biti ugroženo, jednaka kvaliteta biološkog zglobov za sve uzraste i tjelesne proporcije.

7. Koje karakteristike/svojstva proizvod sigurno ne smije imati?

Ne smije ugrožavati zdravlje korisnika.

8. Koji se aspekti razvoja mogu i trebaju kvantificirati u ovom trenutku?

Potreban profit za pokrivanje troškova razvoja.

9. Da li su razvojni zadaci postavljeni na prikladnoj razini apstrakcije?

Jesu jer je razvojni zadatak razviti bionički zglobov kuka i hrskavicu.

10. Koja su tehnička i tehnološka ograničenja naslijeđena iz prethodnog iskustva sa sličnim proizvodom?

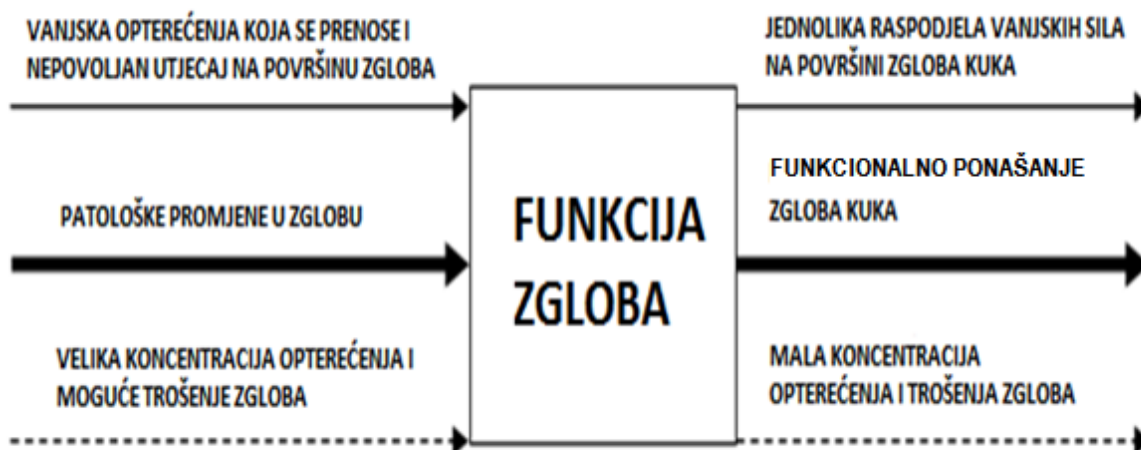
Nema prethodnih iskustava sa sličnim proizvodom.

2.4. DEFINICIJA CILJA

DEFINICIJA CILJA ZA RAZVOJ PROIZVODA	Naziv projekta: BIONIČKA HRSKAVICA	Datum:
Opis proizvoda:		
Bionička hrskavica koja mimikom prirodne hrskavice ostvaruje iste ili približno iste funkcije.		
Primarno tržište:		
Specijalizirane bolnice.		
Sekundarno tržište :		
Opće bolnice, klinike, privatne klinike.		
Koje karakteristike se podrazumijevaju:		
Prenošenje i raspodjela opterećenja. Podmazivanje i obnavljanje podmazivanja. Osigurani stupnjevi gibanja.		
Ciljane grupe korisnika:		
Osobe s bolestima i poremećajima hrskavice.		
Pravci kreativnog razvoja:		
Primjena pametnih materijala, primjena inženjeringa tkiva, mogućnost obnavljanja podmazivanja i ostvarivanje kompatibilnosti.		
Limiti projekta:		
Prenošenje velikih opterećenja preko male površine.		

Tablica 4. Definiranje cilja

2.5. BLACK BOX

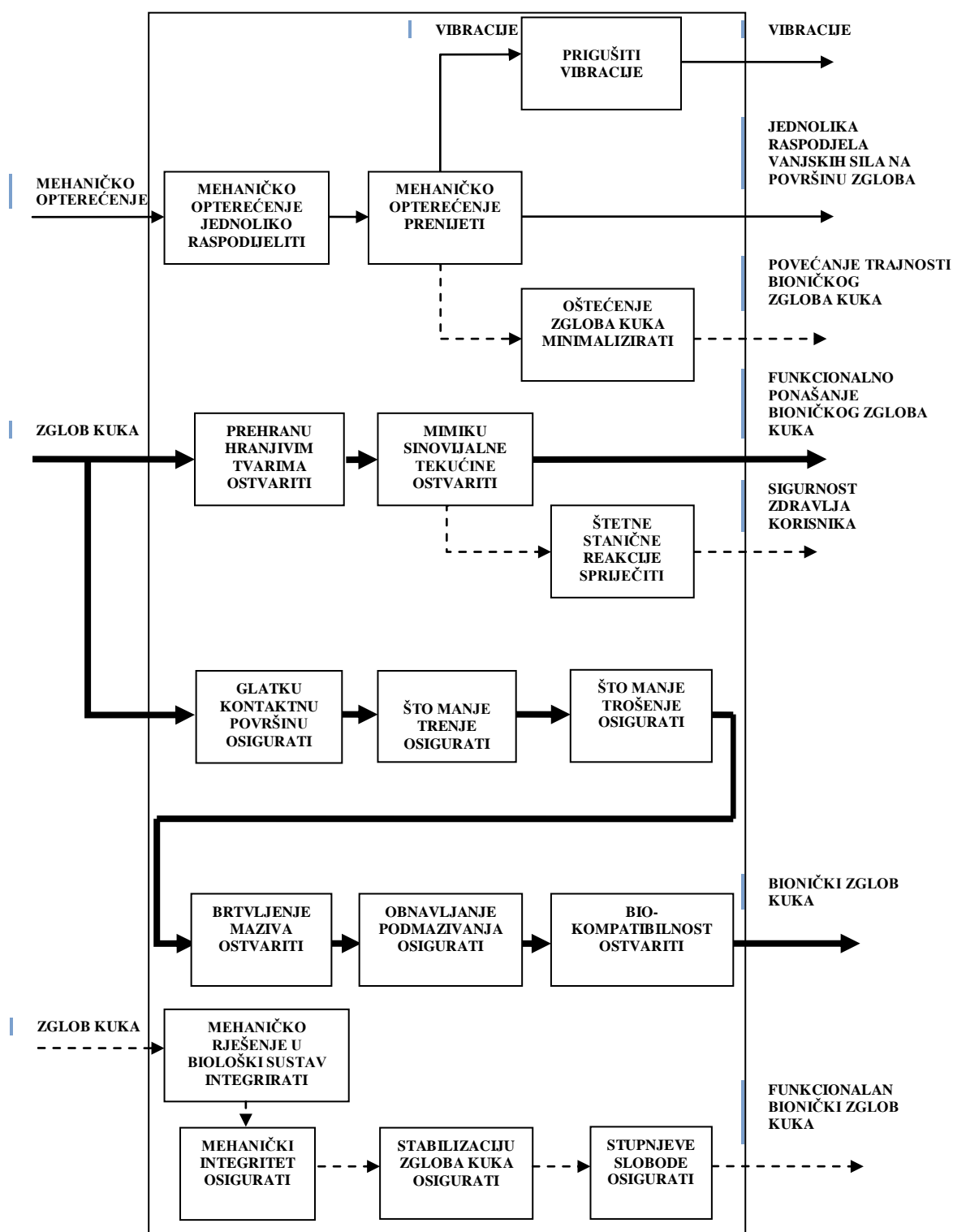


Slika 16. Black box

Gdje je:

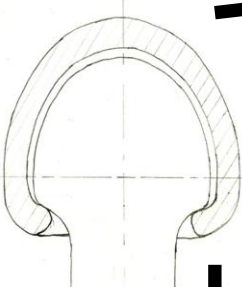
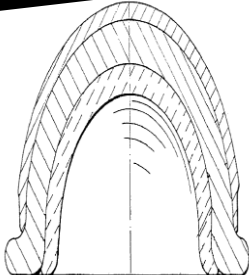
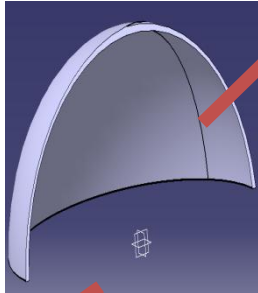
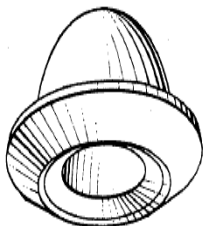

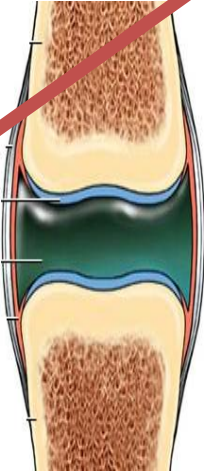
- energija
- materijal
- informacija

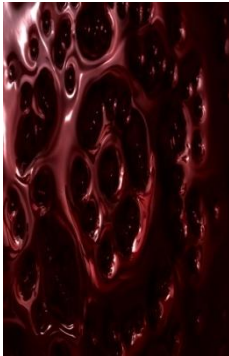

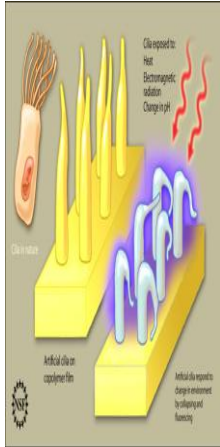
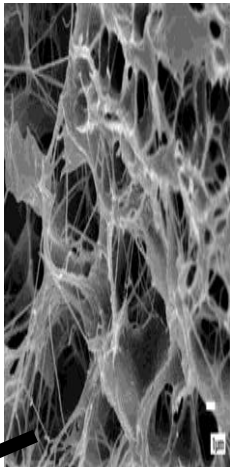
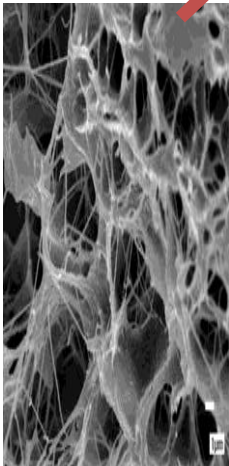

2.6. FUNKCIJSKA STRUKTURA

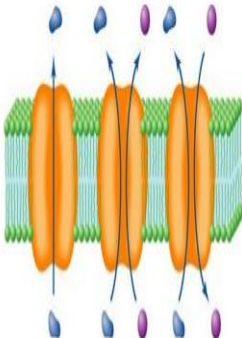

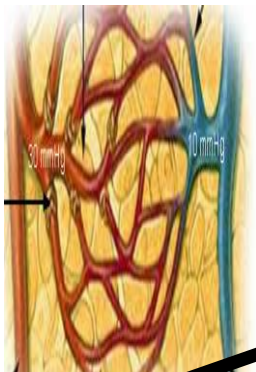
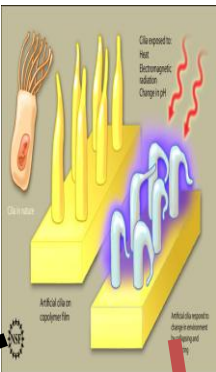



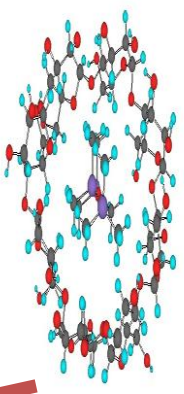
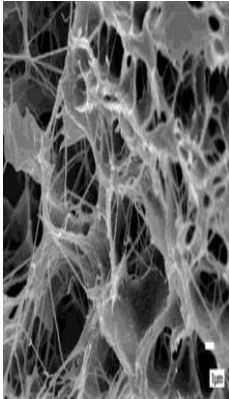


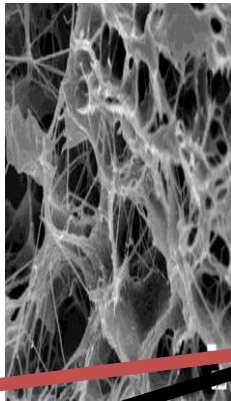

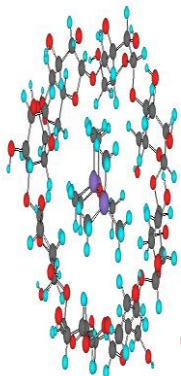
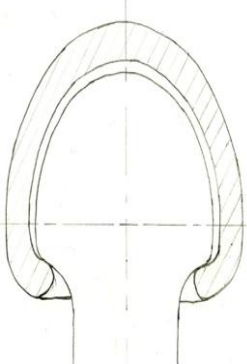

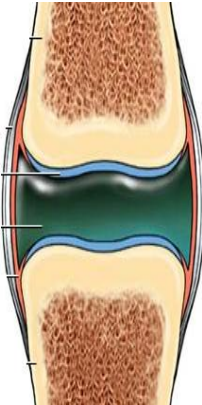
Slika 17. Funkcijska struktura

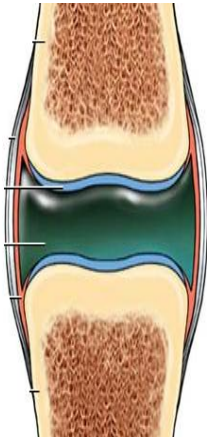

2.7. MORFOLOŠKA MATRICA

PARCIJALNE FUNKCIJE	Principi rješenja			
	1	2	3	4
Što manje trenje ostvariti	Bioničkim mazivom	Biološkim ležajem	Umjetno uzgojenom hrskavicom	Bioničkom hrskavicom
Oblik čašice				
Mehaničko opterećenje raspodijeliti	Bioničkom hrskavicom	Sinovijalnom tekućinom		
				

Mehanički integritet osigurati	Nosivošću	Mehaničkim svojstvima materijala		
Mimiku sinovijalne tekućine ostvariti	Biološkom tekućinom s ferrofluidnim dodacima 	Hidrogelom 	Materijalima koji pametno reaguju 	Kolagenom 
Kompatibilnost mehaničkog rješenja s biološkim sustavom ostvariti	Biokompatibilnim materijalom 	Biokompatibilnim implantatom 		

Prehranu stanica hranjivim tvarima osigurati	<p>Difuzijom</p> 	<p>Apsorpcijom</p> 	<p>Mikrocirkulacijom</p> 	<p>Materijalom</p> 
Glatku kontaktnu površinu osigurati	<p>Staklom</p> 	<p>Keramikom</p> 	<p>Staklokeramikom</p> 	<p>Polimerom</p> 
Stabilizaciju zgloba kuka osigurati	<p>Materijalom</p> 			

Što manje trošenje ostvariti	Podmazivanjem	Biološkim ležajem	Materijalom 	Bioničkom hrskavicom 
Štetne stanične reakcije spriječiti	Materijalom 	Oblikom konstrukcije (čahure) 		
Oštećenje koštano-živčanog sustava, ligamenata i mišića minimalizirati	Bioničkom hrskavicom 	Sinovijalnom tekućinom 		

Obnavljanje podmazivanja ostvariti	<p>Sinovijalnom tekućinom</p> 	<p>Materijalom</p> 		
------------------------------------	---	--	--	--

Tablica 5. Morfološka matrica

KONCEPT 1	KONCEPT 2
-----------	-----------

2.8. KONCEPTI

2.8.1. Koncept 1

KONCEPT 1 PROIZVODA	Naziv projekta: Bionički zglob kuka	Datum:

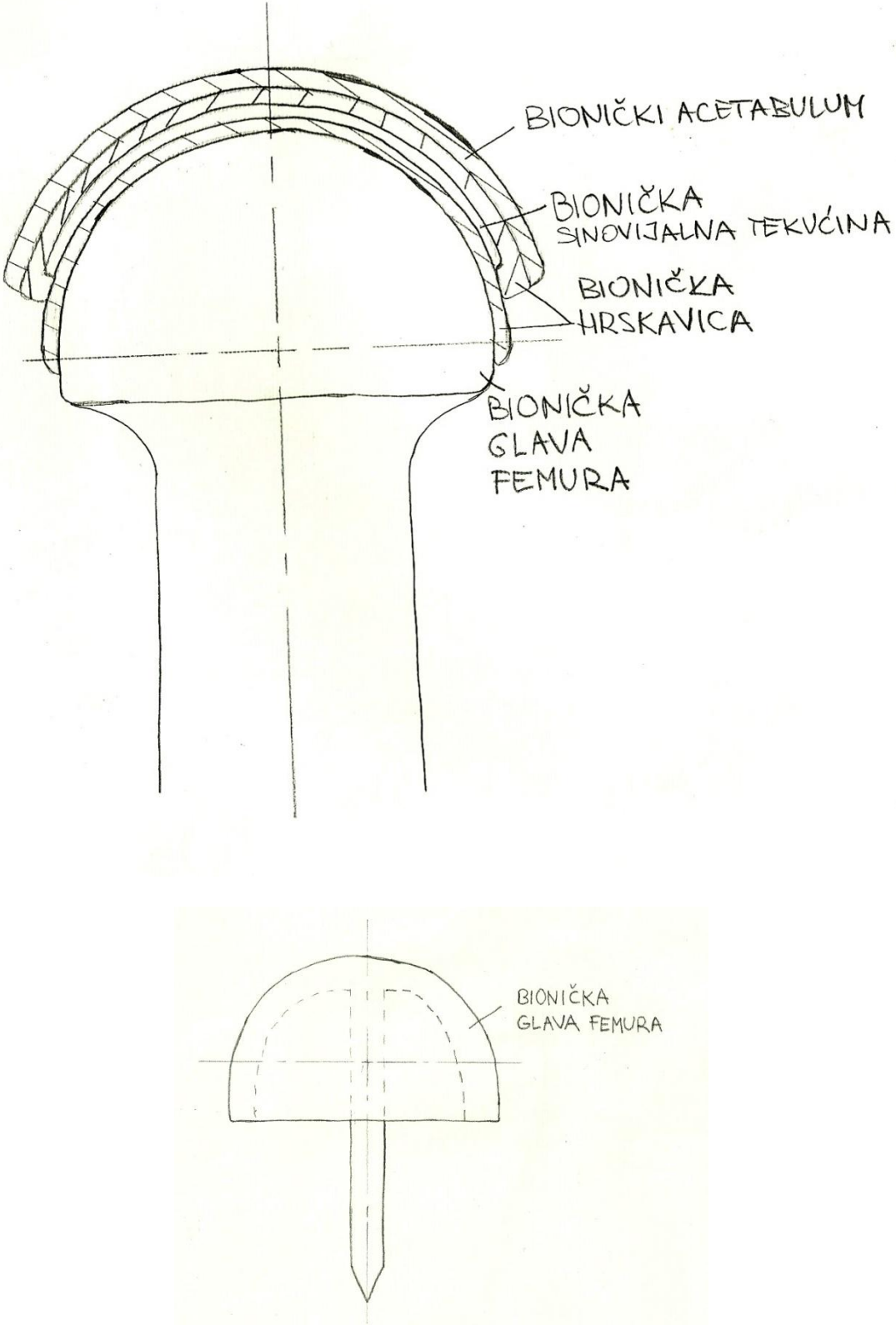
Opis koncepta:

Za materijal bioničke hrskavice je izabran kolagen zbog svojeg svojstva za održavanje strukturalnog integriteta, te mogućnosti da se odupre posmičnim, vlačnim ili tlačnim silama.

Za materijal bioničkog acetabuluma je odabrana polimerna skela.

Bionička glava femura je od keramike. Konstrukcija glave zahtjeva veliku invaziju i rezanje kosti pacijenta kako bi se umetnula drška femura duboko u kost pacijenta.

2.8.2. Koncept 2

KONCEPT 2 PROIZVODA	Naziv projekta: Bionički zglob kuka	Datum:
		

Opis koncepta:

Bionička hrskavica se nalazi i na vanjskoj strani glave i na unutarnjoj strani acetabuluma, te između njih se nalazi zračnost u koju se smješta bionička sinovijalna tekućina ubrizgavanjem.

Konstrukcija glave femura omogućuje malu invaziju bez rezanja kosti pacijenta. Potrebno je operacijom ubušiti rupu u kosti i staviti držak glave u rupu. Zbog svojstava biorazgradivog i resorpcijskog polimera, kao što i samo ime kaže, bionička glava femura se s vremenom poveže sa prirodnom kosti i omogućuje prirodnu prehranu stanica hranjivim tvarima.

2.9. EVALUACIJA KONCEPATA

KRITERIJ ODABIRA	KONCEPTI	
	Koncept 1	Koncept 2
Nisko trenje	+	+
Malo trošenje	+	+
Biokompatibilnost	+	+
Raspodjela mehaničkog opterećenja	+	+
Obnavljanje podmazivanja	+	+
Mehanički integritet	+	+
Spriječavanje štetnih staničnih reakcija	+/-	+
Stabilizacija zgloba kuka	+/-	+
Složenost proizvoda	-	-
Jednostavnost izrade	-	-
Životni vijek	+	+
Invazija	-	+
Sigurnost korisnika	+/-	+
$\Sigma +$	7+	11+
$\Sigma -$	3-	2-
Σ	4	9
Rang lista	2	1

Tablica 6. Evaluacija koncepata

Gdje je:

+ dobro

+/- neutralno

- loše

2.10. ODABIR MATERIJALA

Za materijal bioničke sinovijalne tekućine je odabran peptidni hidrogel. Peptidi su atraktivni zato što su sposobni se složiti u specifične strukture, te zbog bogate kemije s kojom njihova struktura i funkcija može biti manipulirana za odaziv okolišu stimulansima. Taj proces je reverzibilan, te ta karakteristika omogućuje da se gel poslije smicanja vrati u prvobitan oblik kako bi mogao biti ubrizgan špricom u tijelo, što uklanja potrebu operacije i nakon što se istroši, može se ponovno ubrizgati.

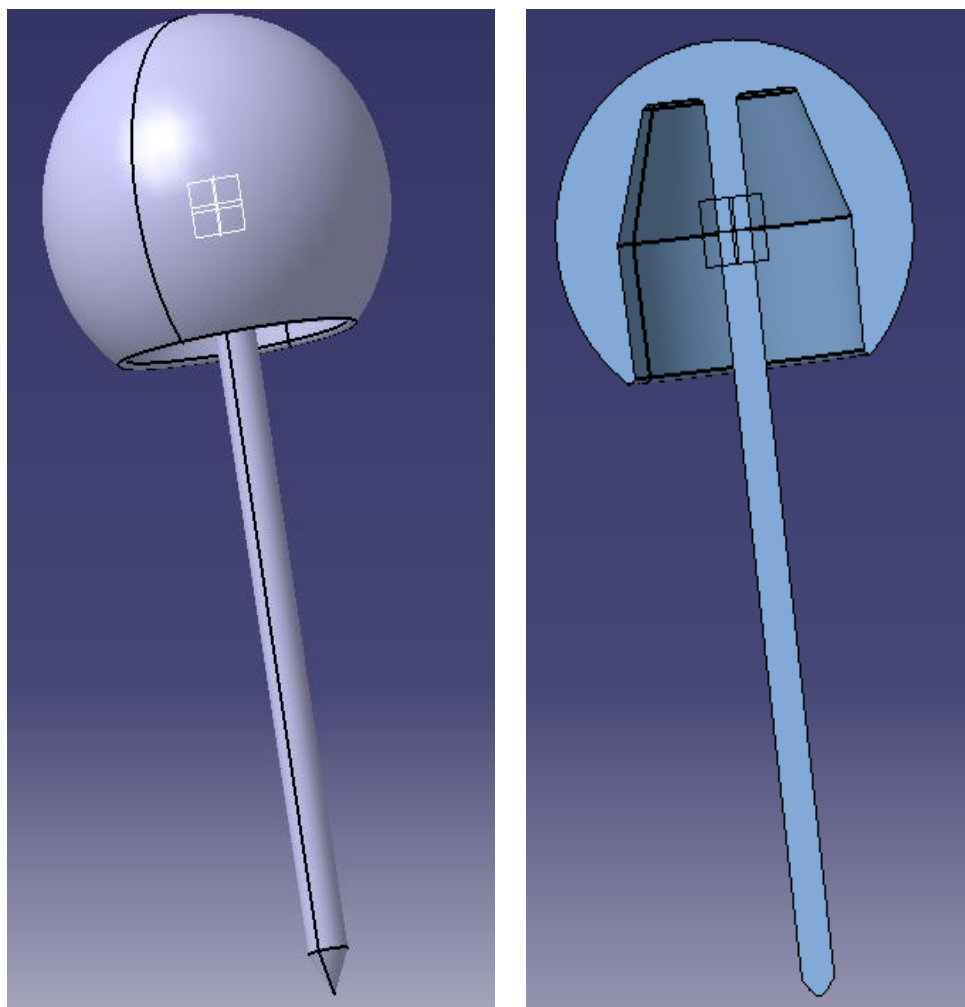
Za materijal bioničke hrskavice je odabran polilaktid hidrogel koji se može oblikovati u 3 D poroznu mrežu s kontroliranim veličinama pora i bioaktivnim stranama, tako da može biti upotrebljen kao medij s velikom površinom za stanično tkivo. Polilaktid hidrogel je materijal koji upija i otpušta tekućinu zbog reagiranja na fizičke ili kemijske stimulanse, te je biokompatibilan i antibakterijski.

Za materijal bioničkog acetabuluma je odabran kolagen zbog svojeg svojstva za održavanje strukturalnog integriteta, te mogućnosti da se odupre posmičnim, vlačnim ili tlačnim silama.

Za materijal bioničke glave femura je odabran materijal koji pametno reagira, biorazgradivi resorpcijski polimer. Resorpcijski materijali se koriste i u nekim terapijama inženjeringa tkiva za obnovu oštećenog tkiva. Te metode koriste regenerativni potencijal matičnih stanica, morfo-genetske faktore rasta i biomimetičke materijale u kombinaciji s bioresorpcijskim dostavljajućim materijalima. Glavni zahtjev za dostavljajuću skelu je da osigura mehaničku stabilnost, homogenu trodimenzijsku distribuciju stanica i diferencijaciju tkiva zajedno s odgovarajućim rukovanjem i prijenosnim svojstvima kako bi se omogućila dostava u pacijenta. Materijal može poprimiti formu ubrizgavajuće matrice, lake skele, membrane, čvrste nosive skele ili makroenkapsulacija.

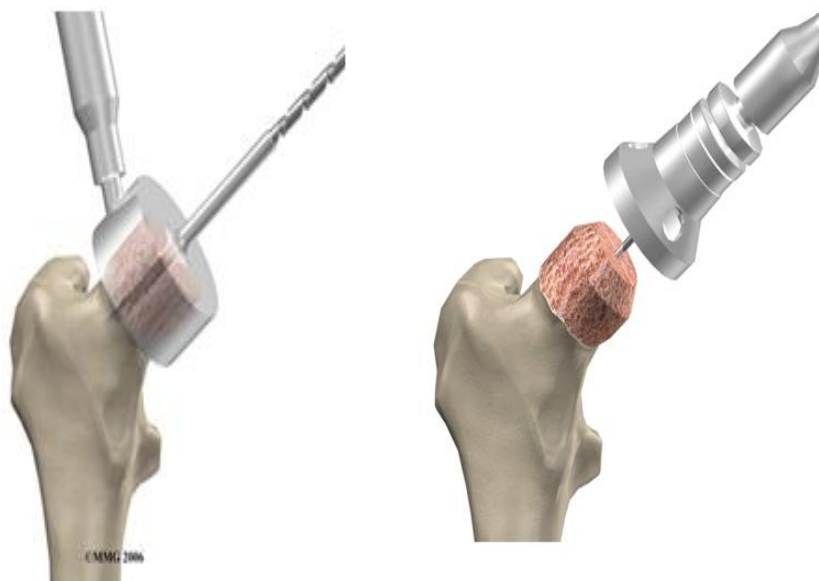
2.11. MODEL BIONIČKOG ZGLOBA KUKA

2.11.1. Femur



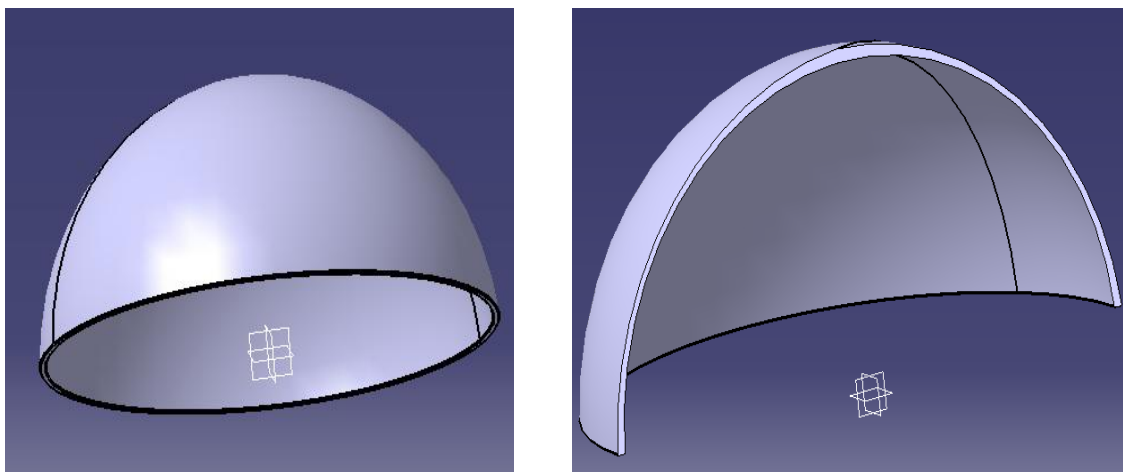
Slika 18. Bionički femur

Tijekom operacije za zamjenu kuka, glava prirodnog femura se ne reže za razliku od ostalih metoda zamjene kuka, već se oblikuje posebnim alatima kako bi bionička glava sjela na oblikovanu glavu. Isto tako se ubušuje rupa na sredini glave gdje onda se umeće vrat bioničkog femura.



Slika 19. Oblikovanje glave femura [22]

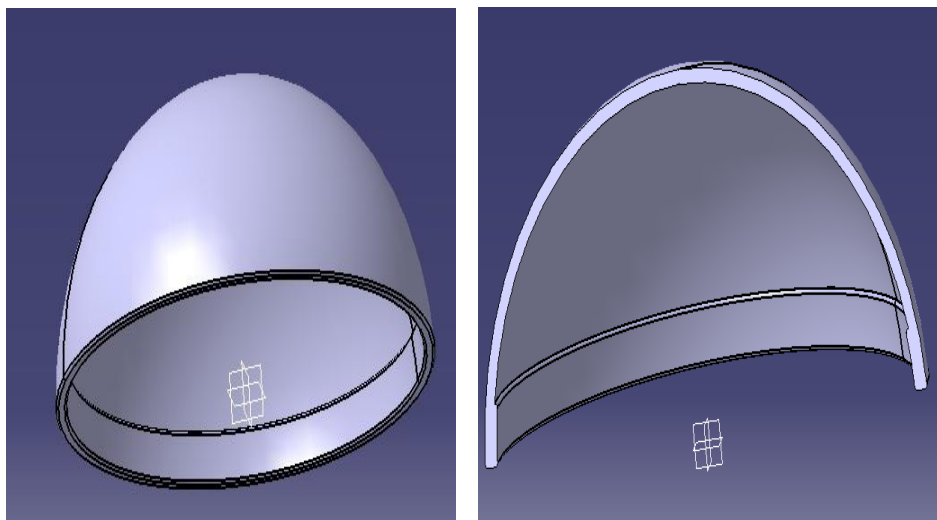
2.11.2. Acetabulum



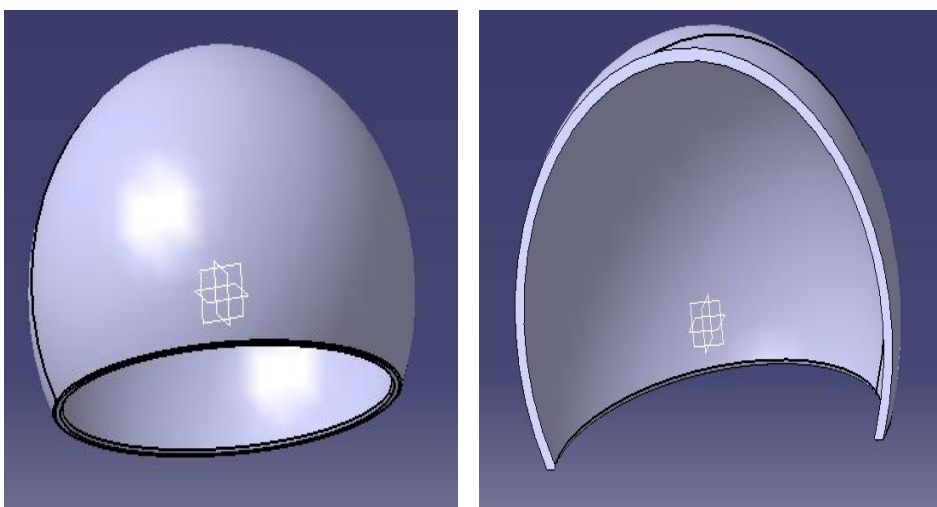
Slika 20. Bionički acetabulum

Bionički acetabulum se umeće u mjesto u zdjelici gdje stoji i prirodni acetabulum, a održana je na mjestu trenjem između vanjske površine bioničkog acetabuluma i mjesta u koji se smješta, pošto je nešto manjeg radijusa od bioničkog acetabuluma, sve dok se ne učvrsti pomoću urastanja kosti u površinu.

2.11.3. Hrskavica



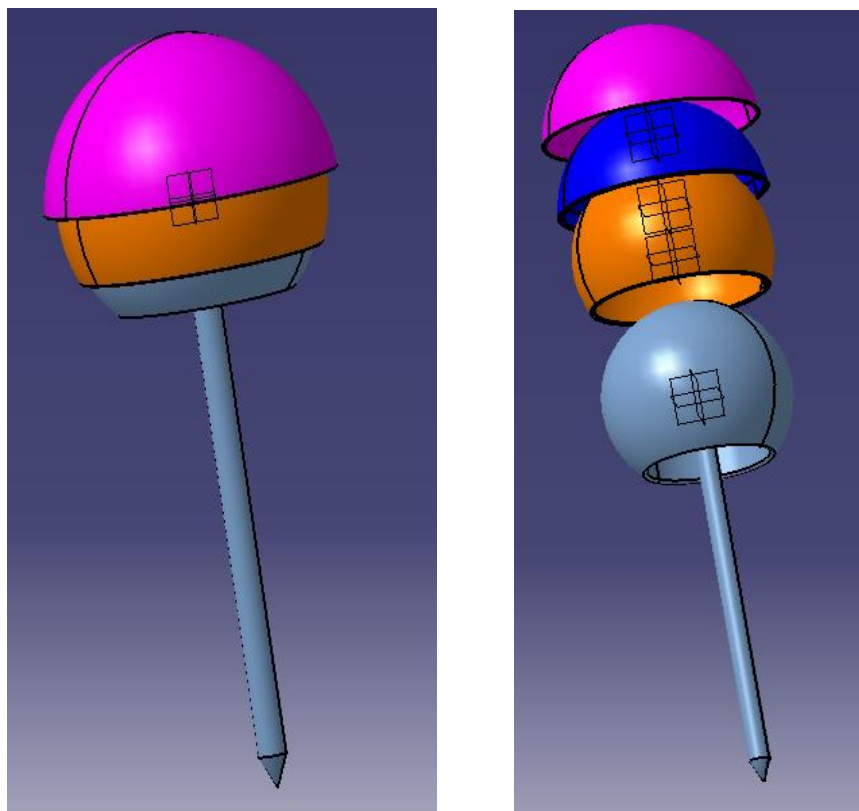
Slika 21. Bionička hrskavica na unutranjoj strani acetabuluma



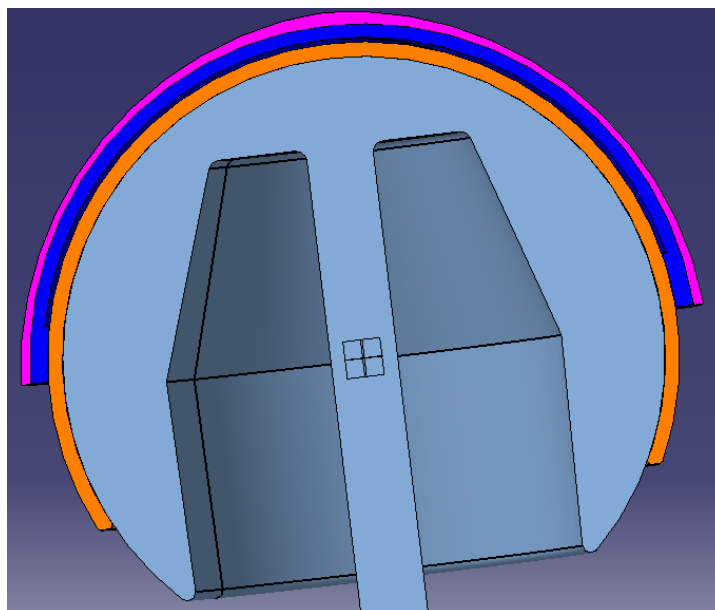
Slika 22. Bionička hrskavica na vanjskoj strani femura

Bionička hrskavica se lijepi hidrogelnim ljepilom na unutarnju površinu bioničkog acetabuluma i vanjsku površinu bioničke glave femura. Unutra dviju bioničkih hrskavica se nalazi zračnost u koju se ubrizgava bionička sinovijalna tekućina koja poboljšava raspodjelu opterećenja.

2.11.4. Sklop zgloba kuka



Slika 23. Bionička zglob kuka



Slika 24. Presjek bioničkog zgloba kuka

Sklop bioničkog zgloba kuka se sastoji od bioničke glave femura prikazane svjetlo plavom bojom, od bioničkog acetabuluma prikazanog ljubičastom bojom, te od hrskavice na vanjskoj površini bioničke glave femura prikazano narančastom bojom i hrskavice na unutarnjoj strani bioničkog acetabuluma prikazano tamno plavom bojom.

3. ZAKLJUČAK

Kako bi se došlo do željenog cilja, odnosno do rješenja koje primjenjuje bionička načela, potrebno je bilo provesti detaljno istraživanje prirodnog zgloba kuka, njegovih karakteristika i način djelovanja. Nakon toga su istraženi biomaterijali koji mogu ostvariti željene karakteristike, zatim napravljena lista potrebe korisnika, tehnički upitnik, „black box“, funkcijska struktura i morfološka matrica. Na temelju toga su se odabrala dva koncepta, te koncept koji je bolji u pogledu primjene bioničkih načela je konstruiran u programskom paketu Catia.

Primjenom bioničkih načela se mogu poboljšati dosadašnja rješenja umjetnog zgloba kuka. Ugledajući se na prirodni kuk, povećana je dimenzija femoralne glave te odgovara dimenziji prirodne glave, što nije slučaj u ostalim umjetnim zglobovima kuka. Povećanjem se dobiva veća stabilnost i normalan raspon stupnjeva slobode gibanja. Povećanjem se također uvelike smanjuje mogućnost iščašenja zgloba, što znači da se pacijent može brže vratiti svakodnevnim aktivnostima, pa i onima zahtjevnijima, bez brige o iščašenju.

Drugo bitno poboljšanje je oblik glave i vrata femura. Za razliku od postojećih implantata koji imaju punu glavu i dugi vrat koji zahtjeva duboko prodiranje u kost pacijenta, kod bioničkog femura vrat je puno kraći, a bionička glava služi za oblaganje postojeće glave. Takvom konstrukcijom se očuva kost, te postupak nije tako invazivan kao kod ostalih implantata.

Izborom biomaterijala za zglob kuka poboljšane su karakteristike implantata kao što su bolja raspodjela opterećenja, podmazivanje i obnova podmazivanja, smanjenje trenja, osiguranje mehaničkog integriteta, kompatibilnost mehaničkog rješenja s biološkim sustavom, prehrana stanica hranjivim tvarima, glatka kontaktna površina, stabilizacija zgloba kuka, smanjenje trošenja, te sprječavanje štetnih staničnih reakcija.

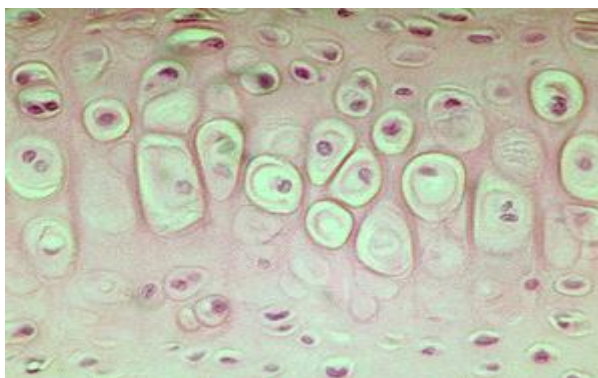
Bionička poboljšanja rezultiraju povećanjem stabilnosti, fleksibilnosti i raspona kretanja. Opasnost od iščašenja je gotovo izbjegnuta, te veća aktivnost je postignuta bez velikog rizika. Poboljšano je djelovanje kuka i brži oporavak, te raspon stupnjeva slobode gibanja je isti kao i kod prirodnog kuka. Rizik od mikro prijeloma je isto eliminiran, što nije slučaj kod necementiranih implantata sa dugim vratom. Opterećenje se prenosi na isti način kao i kod prirodnog zgloba kuka.

Osim navedenih prednosti, zbog same prirode zamjene površine i metoda kojima je podvrgnuta ta površina, postoje i neki nedostaci. Zbog očuvanja kosti femura, postoji mogućnost prijeloma poslije operacije zbog prevelikog opterećenja primijenjenog na nogu prerano, što se može izbjeći korištenjem štaka za hodanje prvih par tjedana nakon operacije. Moguća je isto tako povreda živaca zbog nemogućnosti prilaska zglobu kuka bez rezanja živaca i ligamenata koji ga okružuju. Mogućnost je pojave i okoštavanja zato što operacija zahtjeva veći rez i izloženost nego kod ostalih zamjena kuka, što može onda dovesti do formiranja dodatne koštane mase što onda dovodi do povećanja krutosti koja se naziva heterotopna osifikacija. Heterotopna osifikacija se može spriječiti uzimanjem protuupalnih lijekova ili jednom radijacijom poslije operacije.

PRILOG A:

Hondrociti

Hrskavične stanice - hondrociti, smještene su u šupljinama međustanične tvari okružene izrazito bazofilnom čahuricom, a odlikuju se obilatom sadržajem vode, glikogena i masti. Hondrociti imaju kuglasti ili jajoliki oblik. Proizvode i izlučuju sastojke matrice, a to su molekule proteoglikana i kolagen. Stanice mogu biti pojedinačne ili u nakupinama. Područje međustanične tvari, slabije bazofilno od čahure, koje okružuje više lakuna naziva se teritorij. Teritorij zajedno s pripadajućim stanicama čini funkcionalnu i morfološku jedinicu hrskavičnog tkiva - hondron. Područje između teritorija naziva se interteritorij. Hrskavica raste na dva načina, apozicijski i intersticijski. Diferencijacijom stanica perihondrija u hondrocite raste apozicijski, a diobom hondrocita mitozom raste intersticijski [3].



Slika 25. Hondrociti [3]

Međustanična tvar hrskavice

Međustanična tvar hrskavice je izgrađena od amorfne mase čiju osnovu čine agregati proteoglikana, strukturni glikoproteini i kolagenavlakna. Kod hijaline i elastične hrskavice nalazimo kolagena vlakna građenih od kolagena tipa II, a u vezivnoj hrskavici nalazimo kolagena vlakna od kolagena tipa I. Proteoglikani su povezani u proteoglikanske agregate hijaluronskom kiselinom te sadrže glikoaminoglikane: hondroitin-4-sulfat, hondroitin-6-sulfat i keratan sulfat. Glikoprotein hondronektin je posrednik prijanjanja hondrocita uz kolagen. Ima konzistenciju kaučuka odnosno automobilske gume te se može rezati i savijati. Funkcionalna obilježja hrskavici daje međustanična tvar, a posebno vlaknasta komponenta. Hrskavično tkivo ne sadrži krvne žile te se prehranjuje iz vezivnog tkiva koji okružuje hrskavicu – perihondrija [3].

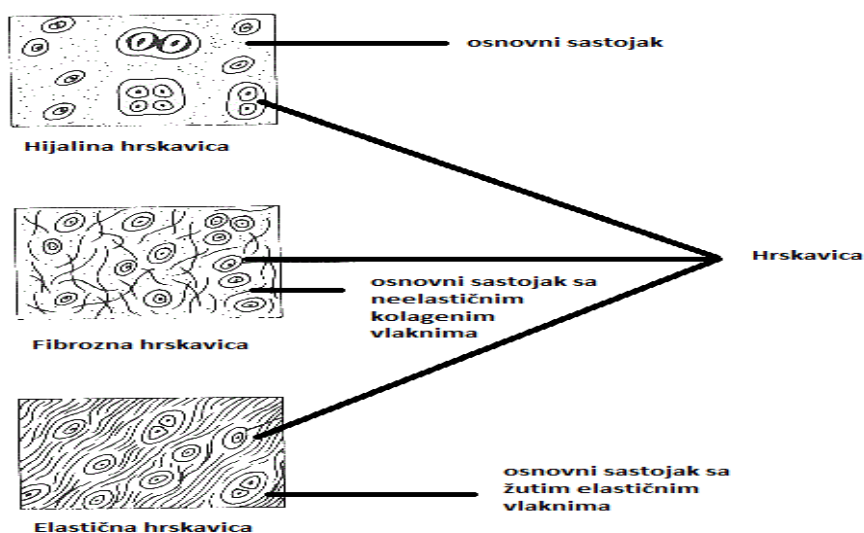
Perihondrij

To je ovojnica od gustog formiranog vezivnog tkiva. Sastoji se od dva sloja. Vanjski, fibrozni sloj je sastavljen pretežito od vlakana, a unutarnji, kambijski sloj je izgrađen od pretežito vezivnih stanica. Perihondrij ima ulogu u zaštiti, prehrani, izgradnji i regeneraciji hrskavice [3].

Vrste hrskavice

Postoje tri tipa hrskavičnog tkiva:

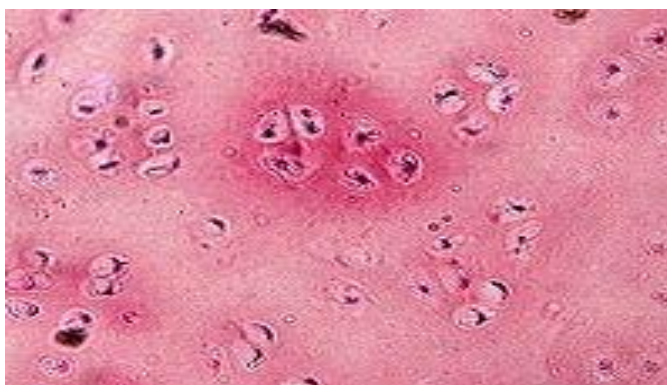
- Hijalina (staklasta) hrskavica
- Elastična hrskavica
- Fibrozna (vlaknasta) hrskavica [3]



Slika 26. Vrste hrskavica [3]

Hijalina hrskavica

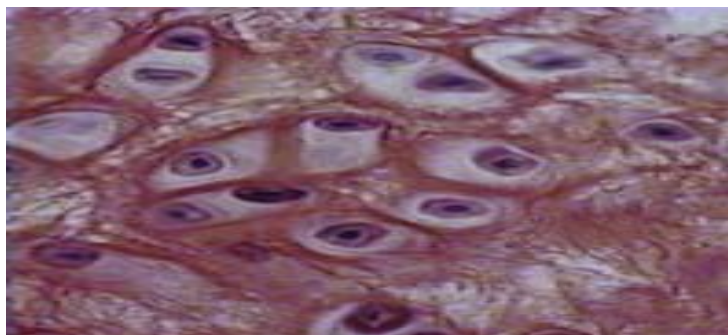
Hijalina hrskavica je najzastupljenija u tijelu. Ima veliku količinu homogene međustanične tvari u koju su uklopljena kolagena vlakna bez ikakvog pravila u raznim smjerovima. Kolagena vlakna su građena od kolagena tipa II. Veliki dio matrice čine proteoglikani koji zadržavaju vodu koja je potrebna za difuziju radi prehrane hondrocita. Za vrijeme razvoja izgrađuje kostur trupa, udova i donjeg dijela lubanje. To je prolazna hrskavica koja predstavlja model za izgradnju definitivnog koštanog kostura. Podložna je degenerativnim promjenama, slabo regenerira te propada starenjem. Hijalina hrskavica formira rebrene hrskavice, nalazi se u grkljanu, dušniku i većim bronhima, te na svim zglobnim površinama [3].



Slika 27. Hijalina hrskavica [3]

Elastična hrskavica

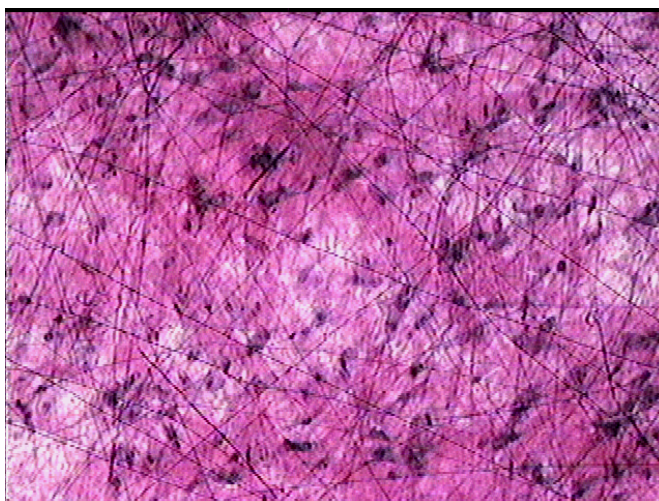
U međustaničnoj tvari elastične hrskavice, osim kolagenih vlakana, izgrađuje i mreža elastičnih vlakana koja se može prikazati specifičnim bojanjem. Žućkaste je boje, elastičnija i savitljiva. Sadrži vlakna koja izgrađuju kolagen tipa II. Nalazi se u uški, vanjskom slušnom hodniku, epiglotisu te malim hrskavicama grkljana i bronha [3].



Slika 28. Elastična hrskavica [3]

Fibrozna hrskavica

Fibrozna hrskavica je prijelazna forma prema vezivnom tkivu. U matrici prevladavaju vlakna kolagena tipa I u paralelnim snopovima među kojima se nalaze područja hijaline hrskavice tipične građe. Vezivna hrskavica građena je od otočića hijaline hrskavice smještenih u gustom vezivnom tkivu. Ona na svojoj površini nema perihondrija. Smještena je u području intervertebralnih diskova, u simfizi stidnih kosti, te na hvatištu pojedinih tetiva za kost [3].



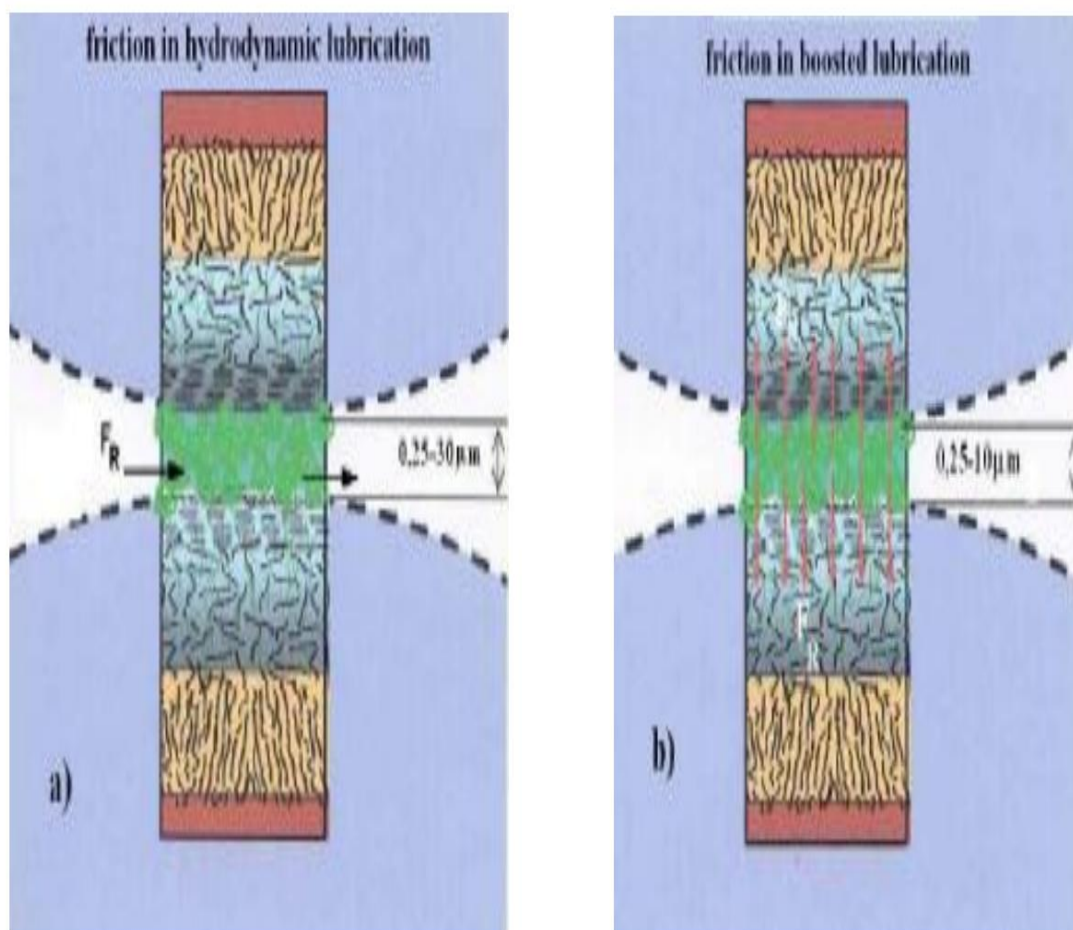
Slika 29. Fibrozna hrskavica [3]

Bolesti i poremećaji

Postoje nekoliko poremećaja koje vežemo za hrskavicu. Hondrodistrofija je grupa poremećaja kod kojeg je hrskavica pretvorena u kost. Artritis je karakteriziran degradacijom hrskavice u zglobu, što dovodi do ograničenog pomicanja i boli. Ahondroplazija je poremećaj hrskavice koji rezultira zaustavljanjem rasta kostiju [4].

PRILOG B

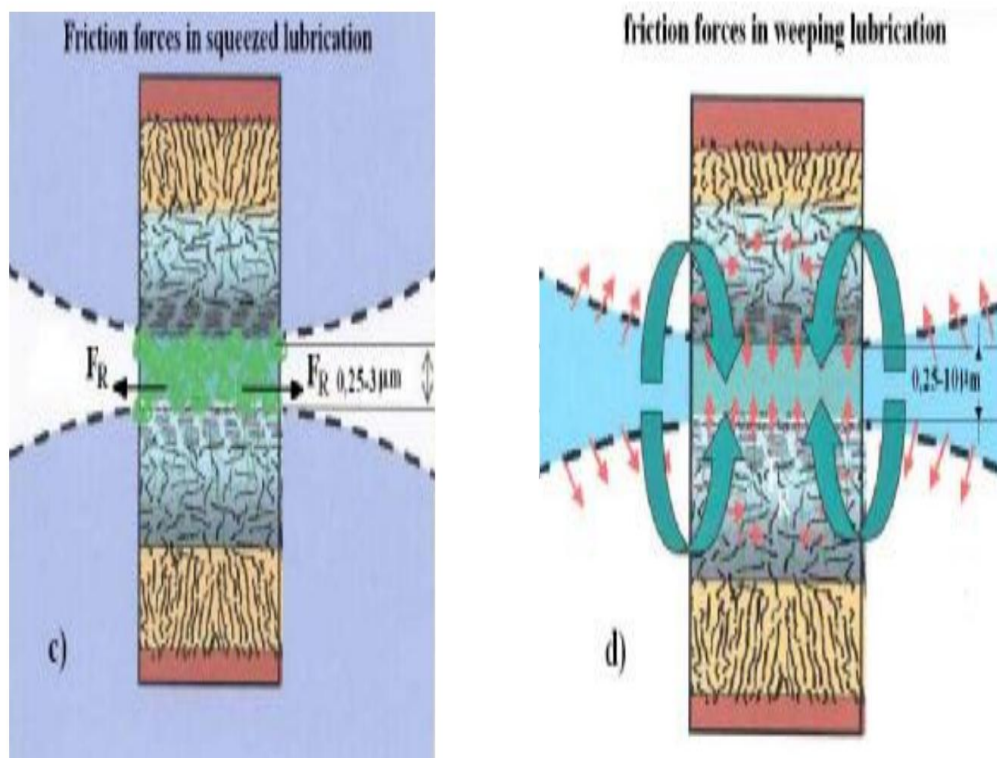
Sile trenja kod hidrodinamičkog podmazivanja su usmjerene prema identičnim horizontalnim smjerovima (vidi sliku 14. a). Sile trenja kod boosted podmazivanja su u okomitim suprotnim smjerovima, okrenuti prema van (vidi sliku 14. b).



Slika 30. Sile trenja kod a) hidrodinamičkog i b) boosted podmazivanja [5]

Sile trenja kod squeezing podmazivanja su u obrnutom horizontalnom pravcu (vidi sliku 15. c).

Sile trenja kod weeping podmazivanja su u okomitim suprotnim smjerovima, okrenuti prema praznini iskošenim smjerovima okrenuti prema van (vidi sliku 15. d) [5].



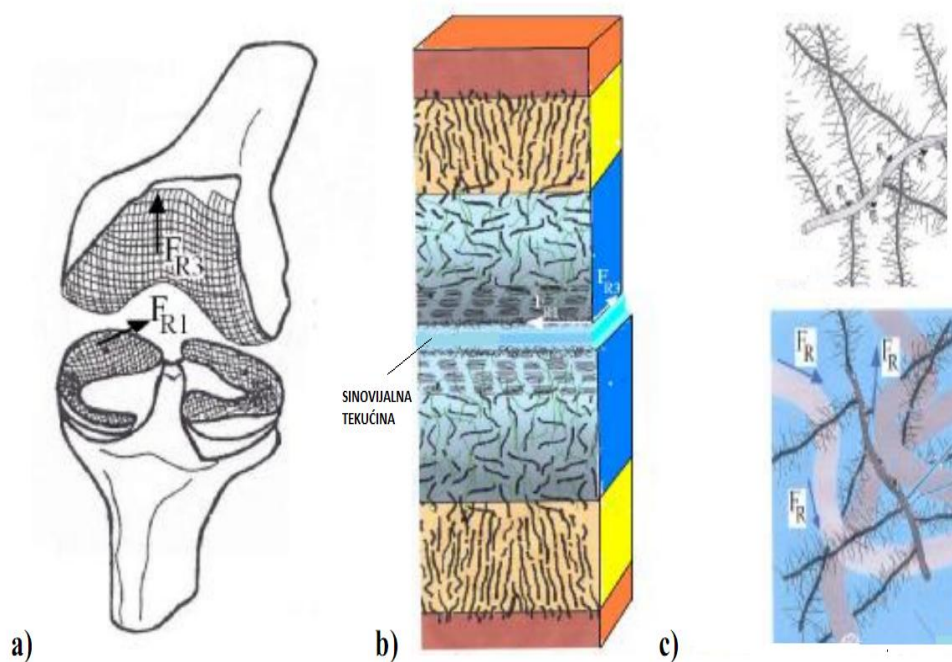
Slika 31. Sile trenja kod c.)squeezing i d) weeping podmazivanja [5]

Sile trenja na makro, mikro i nano razini

Tijekom podmazivanja sile trenja između dvije površine hrskavica javljaju se na makro, mikro i nanorazini.

Sile trenja na makro razini nalaze se na vanjskim površinama hrskavice (vidi sliku 16. a). Trenje se odvija između kolagenih vlakana i srednjih slojeva površinskog sloja tkiva (vidi sliku 16. b).

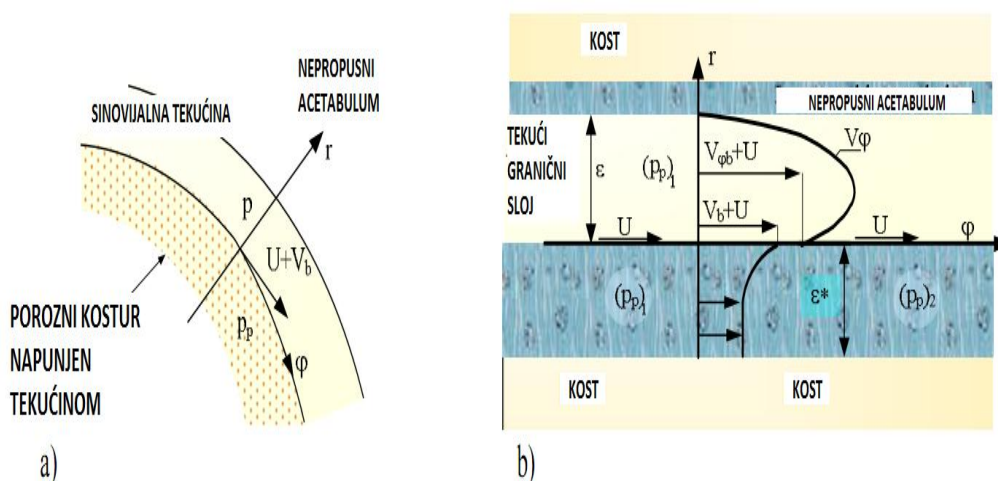
Sile trenja na nano razini su tangencijalna na bočne površine glikoproteinskih vlakana (vidi sliku 16.c). Glikoproteinska vlakna su promjera u rasponu od 3 do 100 nm [5].



Slika 32. Sile trenja na a) makro, b) mikro i c) nano razini [5]

Beaver-ovi rubni uvjeti zaprotok u praznini

Granični uvjeti za nepoznate komponente brzine sinovijalne tekućine uzrokovane rotacijskim gibanjem u obodnom smjeru imaju poznatu klasičnu formu. U slučaju propusne površine hrskavice dodatno se uzimaju u obzir Beaver-ovi rubni uvjeti. Grafički Beaver-ovi rubni uvjeti prikazani su slikom 19.



Slika 33. Rubni uvjeti za komponente obodne brzine sinovijalne tekućine u tankom sloju koji se nalazi na rubu pokretne i propusne porozne hrskavice, gdje r označava smjer visine praznine: a) acetabulum, zajednička praznina i glava kosti, b) model rubnih uvjeta [5]

Porozna permeabilna hrskavica se nalazi na glavi kosti. Periferna brzina glave kostiju je $U = \omega \cdot R$, gdje je ω - kutna brzina kosti u obodnom smjeru φ . Vrijednost visine praznine zgloba je $\varepsilon \approx 2 \cdot 10^{-5}$ m. Tlak u porama je p_p . Simbol p označava hidrodinamički tlak. Nepoznata komponenta brzine dobiva se iz sljedećih rubnih uvjeta:

$$v_\varphi = 0 \quad \text{za} \quad r = \varepsilon, \quad (5.2)$$

$$v_\varphi = v_{\varphi b} + U \quad \text{za} \quad r = 0, \quad (5.3)$$

$$\frac{dv_\varphi}{dr} = \frac{c_\alpha}{\sqrt{c_{por}}} (v_{\varphi b} - V_b) \quad \text{za} \quad r = 0, \quad (5.4)$$

$$V_b = -\frac{c_{por}}{\eta c_\lambda} \frac{\partial p_p}{\partial \varphi} \quad (5.5)$$

Tlak u porama p_p proizvodi brzinu V_b u vodoravnom (ili obodnom) smjeru. Kako bi odredili nepoznatu vrijednost brzine $v_{\varphi b}$, koristimo Beaver-overubne uvjete. Simbol c_{por} (u m^2) označava koeficijent permeabilnosti porozne hrskavice. Bezdimenzijski koeficijent c_α ovisi o stupnju poroznosti površine hrskavice [5].

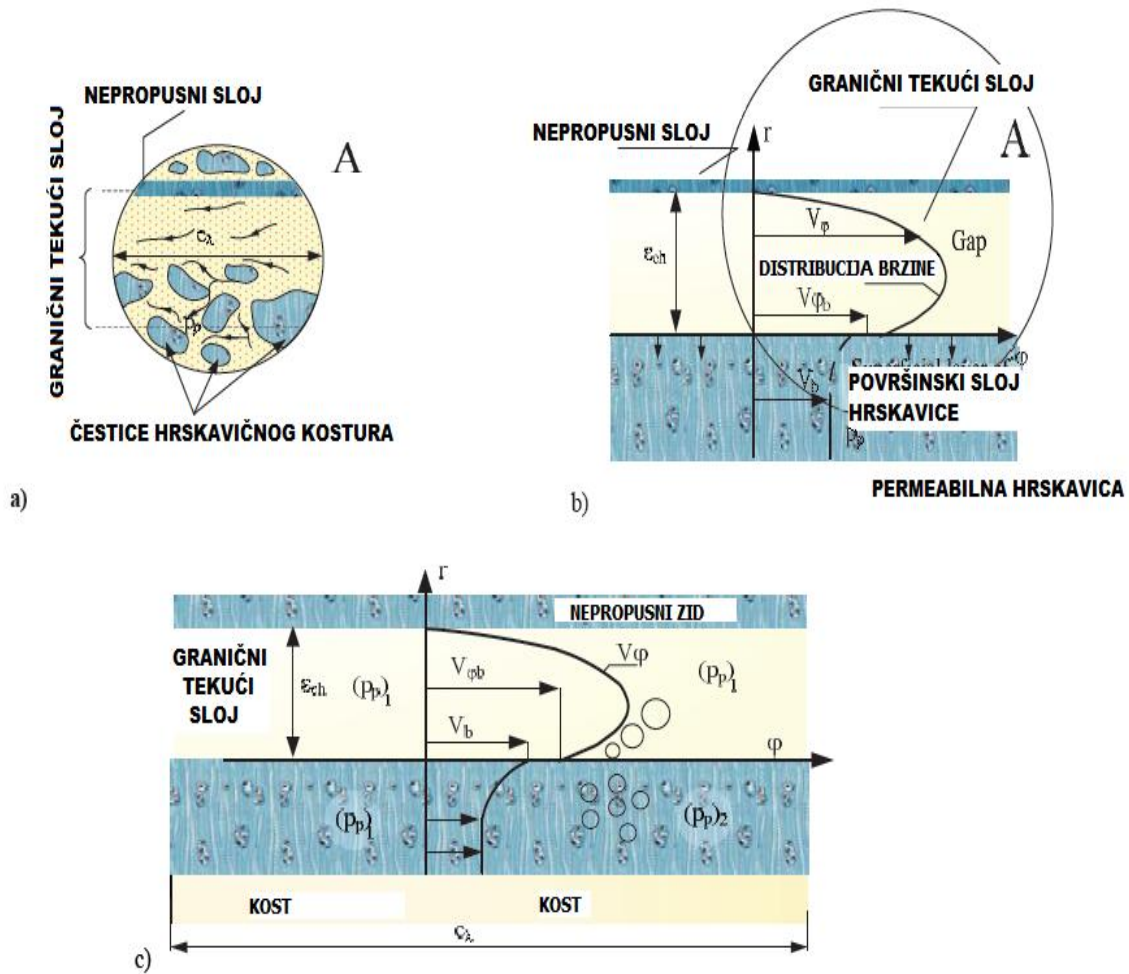
Beaver-ovi rubni uvjeti za protoku kanalima hrskavice i sile trenja

Kod određivanja rubnog uvjeta za tekućine kroz porozni kanala u površinskom sloju hrskavice zgloba, uzimamo u obzir da je kanal ograničen nepropusnim i propusnim zidovima hrskavice.

Komponente brzine tekućine, v_φ mogu se odrediti prema sljedećoj jednadžbi:

$$\frac{\partial^2 v_\varphi}{\partial r^2} = \frac{1}{\eta c_\lambda} \frac{\partial p_p}{\partial \varphi} \quad (5.6)$$

gdje je $0 \leq r \leq \varepsilon_{ch}$ i ε_{ch} je visina kanala u poroznom tkivu. U ovoj tekući protok u graničnom sloju ovisi samo o tlaku u porama, p_p . Horizontalna os (φ) nalazi se na donjoj površini, a okomita os (r) je okomita na visinu kanala praznine (vidi sliku 20.). Simbol c_λ označava dimenzijsku vrijednost duljine kanala.



Slika 34. Rubni uvjeti za raspodjelu brzine tekućine u poroznim kanalima unutar hrskavice kad je $(p_p)_1 > (p_p)_2$: a) kanala u poroznom tkivu, b) model kanala c) distribucija brzine u poroznom kanalu [5]

Ako je rubni sloj viskozne tekućine ograničen propusnim poroznim površinskim slojem na donjoj površini i nepropusnim tkivom na gornjoj površini, onda rubni uvjeti za komponentu brzine u φ smjeru imaju sljedeći oblik:

$$v_{\varphi} = 0 \quad \text{za} \quad r = \varepsilon_{ch}, \quad (5.7)$$

$$v_{\varphi} = v_{\varphi b} \quad \text{za} \quad r = 0, \quad (5.8)$$

$$\frac{dv_{\varphi}}{dr} = \frac{c_{\alpha}}{\sqrt{c_{por}}} \left(v_{\varphi b} + \frac{c_{por}}{\eta c_{\lambda}} \frac{\partial p_p}{\partial \varphi} \right) \quad \text{za} \quad r = 0 \quad (5.9)$$

Beaver-ovi rubni uvjeti se koriste i za određivanje nepoznate vrijednosti tangencijalne brzine $v_{\varphi b}$ na propusnoj površini hrskavice u točki $r = 0$. Ovaj uvjet

određuje kut nagiba putanje brzine na permeabilnoj podlozi.

Protok tekućine kroz kanal ovisi samo o tlaku u porama. Bezdimenzijska vrijednost c_α i brzina $v_{\varphi b}$ već su utvrđene gore.

Sile trenja u φ , ϑ smjerovima imaju sljedeće oblike:

$$F_{R1\varphi} = \iint_{\Omega} \left(\eta \frac{\partial v_{\varphi}}{\partial r} \right)_{r=\varepsilon_{ch}} d\Omega \quad (5.10)$$

$$F_{R3\vartheta} = \iint_{\Omega} \left(\eta \frac{\partial v_{\vartheta}}{\partial r} \right)_{r=\varepsilon_{ch}} d\Omega \quad (5.11)$$

gdje je: v_{φ} – komponenta brzine sinovijalne tekućine u obodnom smjeru φ , v_{ϑ} – komponenta brzine sinovijalne tekućine u meridijalnom smjeru ϑ u sfernim koordinatama, η – dinamička viskoznost sinovijalne tekućine, ε_{ch} – visina kanala porozne hrskavice, Ω – dimenzijska vrijednosti područja podmazivanja.

Rješenje jednadžbe (5.6), uzimajući rubne uvjete (5.7), (5.8) i (5.9) daje sljedeće rješenje komponenta brzine tekućine u smjeru φ , unutar kanala za $0 \leq r \leq \varepsilon_{ch}$.

$$\begin{aligned} v_{\varphi} &= v_{\varphi b} \left(1 + \frac{c_{\alpha}}{\sqrt{c_{por}}} r \right) + \frac{1}{2\eta} (r^2 + 2c_{\alpha} r \sqrt{c_{por}}) \frac{dp_p}{c_{\lambda} d\varphi} \\ &= \frac{dp_p}{c_{\lambda} d\varphi} \frac{\sqrt{c_{por}} (r^2 - \varepsilon_{ch}^2) + c_{\alpha} (\varepsilon_{ch} r + 2c_{por}) (r - \varepsilon_{ch})}{2\eta (\sqrt{c_{por}} + c_{\alpha} \varepsilon_{ch})} \end{aligned} \quad (5.12)$$

gdje je:

$$v_{\varphi b} = -\frac{c_{por}}{2\eta} \left(\frac{c_{\sigma}^2 + 2c_{\alpha} c_{\sigma}}{1 + c_{\alpha} c_{\sigma}} \right) \frac{dp_p}{c_{\lambda} d\varphi} \quad (5.13)$$

$$c_{\sigma} = \frac{\varepsilon_{ch}}{\sqrt{c_{por}}} \quad (5.14)$$

Slika 18. prikazuje paraboličnu raspodjelu brzine hranjivih tvari tekućine u graničnom sloju unutar kanala u poroznom tkivu. Uzimajući u obzir komponentu brzine tekućine v_{φ} (5.12), dobivaju se sile trenja koje nastaju protokom tekućine u kanalu u sljedećem obliku:

$$F_{R\varphi} = \iint_{\Omega} \left(\eta \frac{\partial v_{\varphi}}{\partial r} \right)_{r=\varepsilon_{ch}} d\Omega = \frac{2\varepsilon_{ch} \sqrt{c_{por}} + c_{\alpha} \varepsilon_{ch}^2 + 2c_{\alpha} c_{por}}{2c_{\lambda} (\sqrt{c_{por}} + c_{\alpha} \varepsilon_{ch})} \iint_{\Omega} \frac{dp_p}{d\varphi} d\Omega \quad (5.15)$$

[5]

PRILOG C

Izvori stanica za inženjerstvo tkiva

Hondrociti

Korištenje hondrocita je logičan izbor jer su oni prisutni u zreloj hijalinoj hrskavici. Hondrociti su odgovorni za proizvodnju osnovnih sastojaka, kolagen tipa II i proteoglikana. Štoviše, oni igraju važnu ulogu u održavanju i preoblikovanju hrskavične matrice. Hondrocite je jednostavno dobiti enzimatskim probavljanjem hrskavice i uzgajati u odgovarajućim in vitro uvjetima.

Međutim, ova tehnika ima i neke nedostatke, kao što je ponovno stjecanje fenotipa kada je uzgajano in vitro i nejednolika distribucija stanica kao rezultat gravitacijske sile. Glavno ograničenje korištenja hondrocita je njihova nediferencijalna obrada kod in vitro uzgoja. Bilo je nekoliko pokušaja kako bi se prevladao ovaj problem. Dokazalo se da je suplementacija uzgojenog medija faktorima rasta, uključujući i pretvarajuće faktore rasta može značajno usporiti taj proces, a time i u potpunosti zaustaviti ovaj stanični događaj. Do danas, brojne skele se koriste u održavanju fenotipa hondrocita, uključujući i kolagen, hijaluronsku kiselinu, kitozan, itd. Slični učinci mogu se postići uzgojem hondrocita koristeći kulturu mikro mase bez dodavanja faktora rasta, koji ih čini više pogodnima za kliničku primjenu. Dobiveno makro tkivo ima karakteristike izvanstaničnog prostora usporedive s prirodnom matricom hijaline hrskavice [14].

Matične stanice

Terapija bazirana na hondrocitima predstavlja dobar pristup za inženjering hrskavičnog tkiva. Međutim, teško je dobiti dovoljne količine autolognih hondrocita i zadržati izvorni fenotip pod in vitro uvjetima. Matične stanice su uglavnom karakterizirane kao nediferencirane stanice sa mogućnošću samoobnavljanja i mogućnošću plastičnosti. One se pojavljuju u tkivima svih višestaničnih organizama tijekom cijelog života. Te stanice su uključene u procese embriogeneze i tijekom odrastanja one igraju glavnu ulogu u održavanju homeostaze i integriteta organizama. Tijekom proteklih nekoliko godina, matične stanice su proizašle iz raznih vrsta tkiva, uključujući koštano srž, masno tkivo, kožu, folikul kose, i sl. Matične stanice su prijanjajuće i imaju fibroblastnu morfologiju, te su u stanju proizvesti koloniju fibroblastnih jedinica kada su uzgajane in vitro.

U novije vrijeme, osim koštane srži, masno tkivo, skeletni mišići, sinovijalne membrane i periost su drugi izvori matičnih stanica. Te matične stanice su uzgajane pretežno u agregatima ili kulturi mikromase, sa ili bez faktora rasta. U svakom slučaju je diferencijacija hondrocita dokazana. Slični rezultati dobiveni su i kada su matične stanice uzgajane u različitim strukturama. Dobiveni rezultati ukazuju na to da matične

stanice proizlaze iz raznih tkiva, što čini obećavajući alat za inženjerstvo tkiva hrskavice [14].

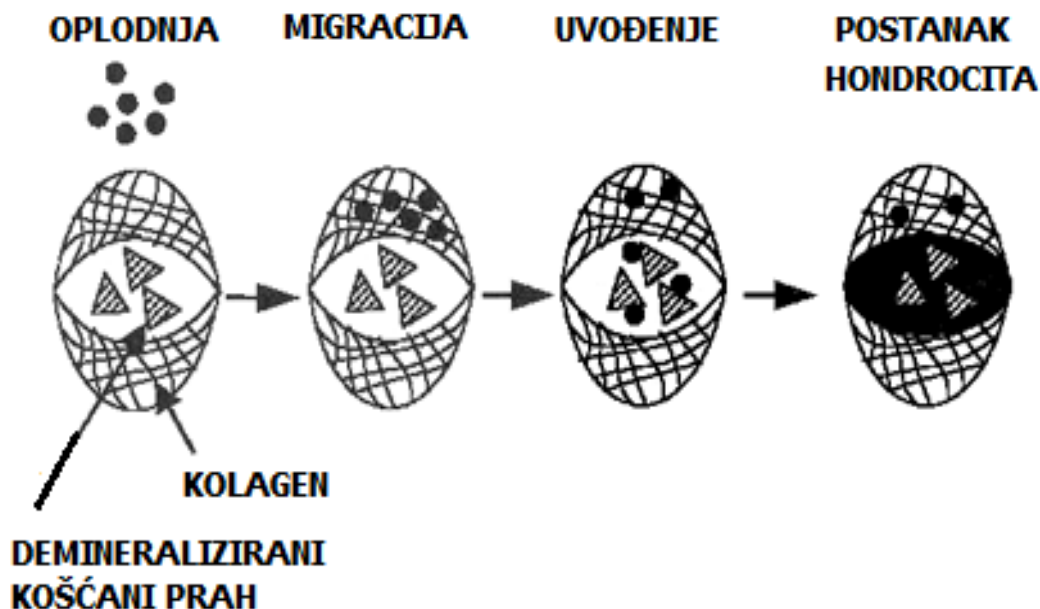
In-vitro

Kako bi se spriječio gubitak hondrocita nakon implantacije stanica, inženjering tkiva se smatra alternativnim putem. Inženjering hrskavice zahtijeva ne samo žive hrskavične stanice, nego i interakciju druge dvije komponente: izvanstaničnih skela, a u nekim slučajevima i faktora rasta.

Kod inženjeringa tkiva hrskavice in-vitro, stanice su uzgajane prvo na jednom sloju zbog povećanja broja stanica. Zatim se uzgajaju na dvodimenzionalnim ili trodimenzionalnim bioaktivnim razgradivim biomaterijalima koji pružaju fizičke i kemijske osnove za vođenje njihove diferencijacije i trodimenzionalno sklapanje. U bioreaktorima izvan tijela, stanice sazrijevaju u tkivo nalik hrskavici.

Cilj novog pristupa u strategiji inženjerstva tkiva je poboljšanje linija hondrocitnih stanica i konstruiranje trodimenzijskog mikro-tkiva bez skela. Bez obzira da li stanica sadrži umjetne skele ili ne, tkivo mora biti implantirano u oštećeno mjesto kako bi potaklo ozdravljenje hrskavice.

Prikladna metoda za dobivanje ovog trodimenzijskog mikro-tkiva bez skela je tehnologija mikro masa. Stanice su odvojene i takve raspršene stanice su potom ponovno skupljene u stanične sfere. Tehnologija mikro masa oslanja se na prisutnost bjelančevinaste izvanstanične matrice. Izvanstanična matrica može izvršiti izravne i neizravne utjecaje na stanice, a time i prilagoditi njihovo ponašanje [15].



Slika 35. In-vitro proces [15]

In vivo

Unatoč velikim naporima da se konstruira zonska struktura in-vitro, in vivo okolina može imati veliki utjecaj na završnu strukturu i organizaciju uzgojenog tkiva hrskavice. Polazni eksperimenti sa stanicama za praćenje ugrađenim u PLA (polilaktik kiselina) skele ukazuju na to da stanice mogu imati nedostatke nakon implantacije, ali isto tako, broj tih nedostataka je znatno smanjen. Problemi koji nastaju nakon implantacije uključuju proliferaciju stanica, smrt stanica i reorganizaciju stanica [15].

Skele

Skele su ključne komponente za inženjerstvo tkiva. One su proizvedene od prirodnih ili sintetičkih biomaterijala i mogu biti u obliku hidrogelova, spužve, vlaknastih mreža i nanovlakana. Materijali za skele moraju biti netoksični, sterilni, biorazgradivi i biokompatibilni. Struktura površine, veličina pora, poroznost i strukturna čvrstoća važne su karakteristike. Ove skele nemaju samo mehaničku funkciju, već i potpomažu migraciju stanica, njihovu proliferaciju i diferencijaciju. Biorazgradivi polimeri su najprikladniji materijali za skele, jer njihova interakcija s uzgojenim stanicama dovodi do inkrementalne biološke razgradnje. Nakon njihove primjene, nema potrebe za drugu operaciju kojom bi se uklonio strani materijal iz pacijentovog tijela.

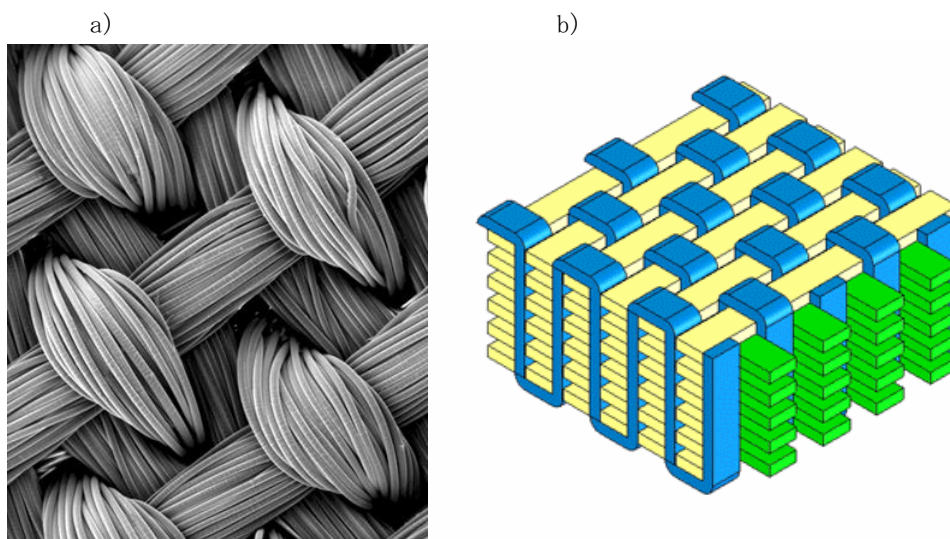
Na raspolaganju je obilje polimera, ali samo su neki od njih pogodni za inženjerstvo tkiva hrskavice. Kolagen je fiziološka komponenta različitim tkivima, uključujući hrskavicu. Kemijska, mehanička i biološka svojstva kolagena nude široke mogućnosti kontroliranja njegove biorazgradnje. Problem antigeničnosti kolagena je riješen enzimskim uklanjanjem telopeptida iz molekula ili kemijskim cross-linkingom, te je siguran za kliničku upotrebu. Utvrđeno je da hondrociti uzgajani unutar kolagenih gelova zadržavaju proizvodnju fenotipa i glukozaminoglikana. U novije vrijeme, dokazano je da gel baziran na kolagenu ima hondro-induktivni učinak na matične stanice iz koščane srži. Ne samo gelovi, već i kolagene matrice i membrane stimuliraju stanice da proizvode kolagen i da sačuvaju fenotipe hondrocita.

Hijaluronska kiselina javlja se u visokoj koncentraciji na izvanstaničnoj matrici hrskavice. To je biokompatibilni i biorazgradivi biopolimer, te kao takav bi mogao biti idealni materijal skela. Međutim, kako bi se postigle odgovarajuće karakteristike, hijaluronska kiselina je kemijski prilagođena cross-linkingom. U novije vrijeme je dokazano da hijaluronska kiselina stvara okruženje u kojem hondrociti smanjuju kataboličke čimbenike i apoptozu. Ovi rezultati pokazuju potencijalnu sposobnost hijaluronske kiseline da spriječi hrskavicu od oštećenja, te sposobnost za liječenje rane osteoartritične lezije.

Drugi atraktivni polimer za regeneraciju tkiva hrskavice je fibrinsko tkivno ljepilo. To je prirodni polimer proizveden od polimerizacije vlaknastog gena. Umjetna zamjenska hrskavica nastala uzgajanjem hondrocita u fibrinskom tkivnom ljepilu, daje

rezultate koji upućuju na to da hondrociti mogu preživjeti u fibrinskom tkivnom ljepilu i da su poboljšane sintetičke djelatnosti. DNA sadržaj je ostao stabilan, dok su svi indeksi hrskavične matrične proizvodnje povećani. Sličan učinak zabilježen je i u pokusima s matičnim stanicama.

Ostali prirodni polimeri se također koriste u području inženjeringa tkiva hrskavice, uključujući i alginat, agaros, kitozan, hondroitin sulfat i želatina. Pokazano je da svi oni u određenoj mjeri pojačavaju proizvodnju kolagena tipa II i glukozaminoglikan sulfata kod hondrocita i kod matičnih stanica [16].



Slika 36. a) slika skele uvećane pod mikroskopom i b) 3D konstruirane skele [16]

Poticajni čimbenici

Faktori rasta

Hondrocitna diferencijacija matičnih stanica treba biti potaknuta različitim unutarnjim i vanjski čimbenicima. Faktori rasta igraju najvažniju ulogu u tom procesu. Oni predstavljaju skupinu biološki aktivnih polipeptida proizvedenih od tijela, te mogu stimulirati proliferaciju i diferencijaciju stanica. U hijalinoj hrskavici, čimbenicima rasta reguliraju homeostazu i integritet i razvoj.

Faktori rasta iz TGF- β (eng. Transforming growth factor beta) obitelji vjerojatno pripadaju najviše istraživanim biološki aktivnim tvarima u području inženjerstva tkiva hrskavice. Oni igraju ključnu ulogu u staničnoj proliferaciji, apoptozi i diferencijaciji. Štoviše, oni su uključeni u regulaciju staničnog ciklusa i imunološkog sustava. TGF- β 1 stimulira sintetičku djelatnost hondrocita, zadržava fenotip i djeluje protiv kataboličke aktivnosti upalnih medijatora kod in vivo. Eksperimentalna istraživanja provedena in-vitro pokazala su povećanu proliferaciju i hondrocitnu diferencijaciju

matičnih stanica. Štoviše, TGF- β 1 liječenje matičnih stanica dovodi do smanjenja genske ekspresije kolagena tipa I i povećanja ekspresije kolagenatipa II. TGF- β 3 također uzrokuje proizvodnju izvanstanične matrice hondrocitima [16].

FAKTORI RASTA	UTJECAJ NA MATIČNE STANICE
TGF- β 1	Povećava proliferaciju i proizvodnju izvanstaničnih matrica i smanjuje gensku ekspresiju kolagena tipa I
TGF- β 3	Povećava proizvodnju izvanstaničnih matrica hrskavice
BMP-2	Povećava proliferaciju i proizvodnju izvanstaničnih matrica, smanjuje gensku ekspresiju kolagena tipa I
BMP-4	Ubrzava progresiju hrskavične diferencijacije za zrenje
BMP-7	Zaustavlja proliferaciju stanica, potiče diferencijaciju hondrocita, dodatni učinak na hondrocite sa TGF- β 1 i IGF-1
GDF-5	Povećava proizvodnju izvanstaničnih matrica
IGF-1	Povećava proliferaciju i proizvodnju izvanstaničnih matrica, dodatni učinak na hondrocite sa TGF- β 1 i BMP-7
FGF-2	Povećava proliferaciju i proizvodnju proteoglikana
FGF-18	Sprječava proliferaciju stanica i potiče diferencijaciju hondrocita

Tablica 7. Lista faktora rasta i njihovih efekata na matične stanice, gdje je TGF transformacijski faktor rasta, BMP koštani morfogenetski protein, GDF diferencijacijski faktor rasta, IGF inzulinski faktor rasta i FGF fibroblastni faktor rasta [16]

LITERATURA

- [1] en.wikipedia.org
- [2] hrcak.srce.hr
- [3] hr.wikipedia.org/wiki/Hrskavica
- [4] www.wisegeek.com/what-is-cartilage.htm
- [5] K. Ch. Wierzecholowski, Friction forces for human hip joint lubrication at a naturally permeable cartilage, 2006.
- [6] proceedings.jbjs.org.uk
- [7] content.karger.com
- [8] en.wikipedia.org
- [9] proceedings.jbjs.org.uk
- [10] en.wikipedia.org
- [11] inhabitat.com/building-modelled-on-termites-eastgate-centre-in-zimbabwe/
- [12] <http://www.springerlink.com/content/vr185782242hj111/fulltext.pdf>
- [13] WWW.RPI.EDU
- [14] L'ubos Danisovic, Ivan Varga, Radoslav Zamborský and Daniel Böhmer, The tissue engineering of articular cartilage: cells, scaffolds and stimulating factors, *Experimental Biology and Medicine*, 2012.
- [15] Christian Naujoks, Ulrich Meyer, Hans-Peter Wiesmann, Janine Jäsche-Meyer, Ariane Hohoff, Rita Depprich and Jörg Handschel, Principles of cartilage tissue engineering in TMJ reconstruction, *Head & Face Medicine*, 2008.
- [16] L'ubos Danisovic, Ivan Varga, Radoslav Zamborský and Daniel Böhmer, The tissue engineering of articular cartilage: cells, scaffolds and stimulating factors, *Experimental Biology and Medicine*, 2012.
- [17] Krzysztof Wierzecholski, Intelligent artificial joint and regeneration problems in articular joints Gdansk University of Technology 2011./2012.
- [18] Joseph M. Mansour, Biomechanics of Cartilage
- [19] Bärbel Hüsing, Bernhard Bührle, Sibylle Gaisser, Human Tissue Engineered Products– Today's Markets and Future Prospects, Fraunhofer Institute for Systems and Innovation Research, Karlsruhe, Germany, 2003.

-
- [20] T. Nensi, Smart materials and structures for In vivo applications- state of the art review, 2008.
- [21] <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/jcp.20270/full>
- [22] <https://www.heekinortho.com/education/chapter/hip/articles/907de6a407f7ccb59dc0775966f2affb>